



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

PROGRAMA DE DOCTORADO: CIENCIAS DE LA SALUD

ESTUDIO DE LA COHORTE ESPAÑOLA DE PACIENTES CON SÍNDROME DE WOLF HIRSCHHORN: ANÁLISIS DE LA EPILEPSIA EN EL SÍNDROME Y CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

Raquel Blanco Lago

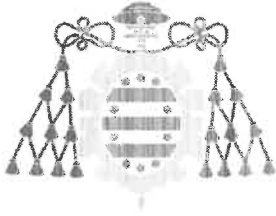


UNIVERSIDAD DE OVIEDO

PROGRAMA DE DOCTORADO: CIENCIAS DE LA SALUD

ESTUDIO DE LA COHORTE ESPAÑOLA DE PACIENTES CON SÍNDROME DE WOLF HIRSCHHORN: ANÁLISIS DE LA EPILEPSIA EN EL SÍNDROME Y CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

Raquel Blanco Lago



Vicerrectorado de Internacionalización
y Postgrado
Universidad de Oviedo



SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE _____ /
SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN _____



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: ESTUDIO DE LA COHORTE ESPAÑOLA DE PACIENTES CON SÍNDROME DE WOLF HIRSCHHORN: ANÁLISIS DE LA EPILEPSIA EN EL SÍNDROME Y CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO	Inglés: STUDY OF SPANISH WOLF-HIRSCHHORN SYNDROME POPULATION: ANALYSIS OF EPILEPSY PROFILE AND GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATION

2.- Autor	
Nombre: RAQUEL BLANCO LAGO	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: CIENCIAS DE LA SALUD	
Órgano responsable: Universidad de Oviedo	

RESUMEN (en español)



INTRODUCCIÓN

El síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH; OMIM#194190) es una cromosomopatía o síndrome polimalformativo resultado de una deleción en la región distal del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3). La pérdida de material genético a dicho nivel tiene como consecuencia una serie de manifestaciones clínicas, algunas de ellas prácticamente constantes en todos los pacientes afectados (*facies* característica, retraso del desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual, retraso en el crecimiento y epilepsia)

El SWH es una enfermedad rara. Como en la mayoría de éstas entidades, existe poca información sobre las características y evolución natural del síndrome. A medida que se describen casos en la literatura, se observa que no todos los pacientes que presentan el síndrome muestran igual grado de afectación. Factores como el tamaño de la deleción o la gravedad de la epilepsia pueden ser los responsables de éstos diferentes grados de afectación.

Hasta la fecha una parte de los autores que han publicado sobre el síndrome sostienen que el tamaño de la deleción condiciona el retraso psicomotor de manera directa (cuanto mayor sea el tamaño de la deleción, mayor será el retraso), mientras otros no defienden tal teoría.

OBJETIVOS

- Describir características sociodemográficas y clínicas de una cohorte de pacientes con SWH en España
- Conocer la prevalencia y las características electroclínicas de la epilepsia en éstos pacientes
- Relacionar el nivel de desarrollo psicomotor de los pacientes con SWH con el número de estatus epilépticos y la gravedad de su epilepsia, así como con el tamaño de la deleción y otras variables independientes
- Intentar establecer una relación entre genotipo y fenotipo en el síndrome

PACIENTES Y MÉTODO

Se contactó con las familias de niños diagnosticados de SWH a través de la Asociación de Síndrome de Wolf-Hirschhorn España (AESWH). Además se contactó vía email con el Neuropediatra responsable del seguimiento de cada niño.

La información recogida para cada paciente se centró en:

- Características sociodemográficas
- Aspectos clínicos generales del síndrome
- Aspectos específicos sobre la epilepsia (en el caso de estar presente) y grado de retaso psicomotor
- Aspectos genéticos: tipo y tamaño de alteración genética

Se facilitaron formularios de recogida de datos a las familias, uno de características generales del síndrome y otro sobre aspectos más específicos sobre la epilepsia y el desarrollo psicomotor. La información recogida en los formularios se corroboró y completó con informes médicos remitidos tanto por los pacientes como por el



Neuropediatra responsables de cada niño.

Los datos referentes a la alteración genética en cada paciente, se obtuvieron gracias a la colaboración del INGEMM, en el Hospital de la Paz, donde se realizó un CGH-array a todos los pacientes

RESULTADOS Y CONCLUSIONES:

Ofrecemos una descripción completa y actualizada de una cohorte de 38 pacientes con SWH en nuestro país. Las manifestaciones clínicas de la muestra estudiada son prácticamente superponibles a las descritas en series previas. Pese a que existe una serie más amplia publicada (87 casos), ni en ésta ni en otras de las existentes en la literatura hasta la fecha se ofrece una descripción tan pormenorizada del síndrome

La epilepsia afecta al 87% de los pacientes con SWH en nuestro país. Aportamos una descripción pormenorizada sobre las características electroclínicas de la epilepsia en los pacientes de la muestra. Podemos concluir que la primera crisis aparece en la totalidad de los casos antes de los dos años de vida, que existe una importante predisposición en éstos pacientes para desarrollar estatus epiléptico (55%) y que el tipo de crisis descritas es polimorfo, con especial predominio de las ausencias. Los fármacos más empleados en nuestro medio para el control de crisis son el ácido valproico y el levetiracetam. Destacar también que existe una elevada proporción de pacientes en mono o biterapia, dato que sugiere una buena praxis neuropediátrica y un nivel aceptable de control de crisis en la población española (el 64% de los pacientes libres de crisis en el último año)

Se confirma, por primera vez mediante asociaciones estadísticamente significativas, que el retraso del desarrollo psicomotor de los pacientes con SWH en nuestra muestra guarda relación directa con el número de estatus epilépticos sufridos, una edad más precoz en el debut de la epilepsia, un mayor tamaño de deleción portada y el haber precisado un mayor número de fármacos antiepilépticos para controlar la epilepsia.

RESUMEN (en Inglés)

INTRODUCCION

Wolf-Hirschhorn Syndrome (WHS; OMIM#19419) is a complex genetic disorder caused by deletions in the short arm of chromosome 4 (4p16.3). The loss of genetic material at such level brings about a series of clinical features, some of them almost constant in all the affected patients (typical craniofacial appearance, developmental delay, intellectual disability, growth deficiency, and epilepsy). WHS is a rare illness. As usual in the majority of these cases there is little information about the features and natural evolution of the syndrome. As more cases are described in the literature, it's observed that not all the patients present the same level of affectation. Factors such as the size of the deletion or the severity of the epilepsy can be the responsible of these different levels of affectation according to different authors.



So far one part of the authors who have published about the syndrome believe that the size of the deletion affects the psychomotor delay on a direct way (the bigger the size of the deletion the bigger the delay), whereas others don't defend such theory.

OBJECTIVES

- Describing sociodemographic and clinic features of patients with WHS in Spain
- Knowing the prevalence of epilepsy and describing the electroclinical features in children diagnosed of WHS in Spain.
- Relating the level of psychomotor development of patients with WHS with the number of status epilepticus and the severity of their epilepsy, and the size of the deletion or other independent variables
- Try to establish a relationship between genotype and phenotype.

PATIENTS AND METHODS

We contacted families with children diagnosed with WHS through the Association for Wolf-Hirschorn syndrome in Spain (AEWHS). Besides we contacted via email with the pediatric-neurologist in charge of each individual child.

The information gathered from each patient focused mainly in:

- Sociodemographic features
- General clinical features relating the syndrome.
- Specific epilepsy features (if present) and degree of developmental delay
- Genetic aspects: type and size of the genetic alteration.

The families were provided with data collecting forms, one relating general features of the syndrome and another one about more specific aspects of epilepsy and psychomotor development. The parents of each child filled these forms. Once collected, the information was contrasted and completed with medical reports sent by patients as well as neuro-paediatricians responsible of each child.

Data relating the genetic alteration in each patient were obtained thanks to the collaboration of the INGEMM, at La Paz hospital, where an array-CGH was performed to all the patients.

RESULTS AND CONCLUSIONS

We display an exhaustive and updated description of a cohort of 38 patients with WHS in our country. The clinical features of the studied sample can be practically overlapped to the ones described in the previous series. Although there is a report which has been published with 87 cases, nor this neither others offer such a detailed description of the syndrome.

Epilepsy affects to 87% of patients with WHS in our country. We include a meticulously detailed description on the electroclinical features of epilepsy in the patients of the sample. We can conclude that the first seizures appear in all the cases before the age of 2. It exists severe predisposition in these patients of developing epileptic status (55%) and the type of seizures described is polymorphic, with special prevalence of absences. The antiepileptic drugs more used in our medio for controlling the seizures



are valproic acid and levetiracetam. It must be also pointed out that it exists a large proportion of patients in monotherapy, which suggests a good neuropediatric praxis and an acceptable level of control in seizures in Spanish population (64% of patients in total absence of seizures in the last year).

It's confirmed for the first time through statistically significant associations that the psychomotor delay of the patients with WHS in our cohort is directly related to the number of suffered epileptic status, a more precocious age in the debut of epilepsy, a bigger size of deletion and having needed a greater amount of antiepileptic drugs for controlling epilepsy.

SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE _____ /
SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN _____

Índice

ABREVIATURAS	6
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. El síndrome de Wolf-Hirschhorn, concepto y características	8
1.2. Diagnóstico del SWH	9
1.2.1. Pruebas genéticas	9
1.2.2. Otras pruebas complementarias para el diagnóstico	18
1.3. Manifestaciones clínicas del síndrome	19
1.3.1. Características fundamentales/nucleares del SWH	20
1.3.2. Otras manifestaciones clínicas	23
1.4. La epilepsia en el SWH	26
1.4.1. Características generales de la epilepsia en pacientes con SWH.	26
1.4.2. ¿Patrón electroencefalográfico común?	
1.4.3. La búsqueda de genes candidatos para la epilepsia en el SWH	28
1.4.3.1. LETM1	34
1.4.3.2. Otros genes candidatos para la epilepsia del SWH. Nuevos hallazgos	35 36
1.5. Resumen del estado de conocimiento actual sobre el SWH. Información básica previa que motiva los objetivos e hipótesis del trabajo	39
2. OBJETIVOS	41

3. PACIENTES Y MÉTODO	43
3.1. Población y muestra seleccionada	44
3.2. Fuentes de la información	44
3.3. Recogida y codificación de datos	46
3.3.1. Datos demográficos y generales	46
3.3.2. Características clínicas	46
3.3.3. Nivel de desarrollo psicomotor	47
3.3.4. Epilepsia	49
3.3.5. Trazados EEG	50
3.3.6. Genética	50
3.4. Análisis estadístico	51
3.4.1. Presentar diferentes manifestaciones clínicas frente a presentar delección aislada, o bien duplicación añadida a la delección	51
3.4.2. Grado de control de crisis con diversas variables independientes	52
3.4.3. Grado de retraso psicomotor en relación con diversas variables	52
3.4.4. Características del método de análisis estadístico	52
4. RESULTADOS	54
4.1. Características generales de la muestra. Estadísticos descriptivos	55
4.1.1. Descripción general de la muestra, características clínicas	55
4.1.2. La epilepsia en los pacientes de la muestra	67
4.1.2.1. Generalidades	67
4.1.2.2. Características y tipos de crisis	68
4.1.2.3. Tratamiento antiepiléptico	70
4.1.2.4. Control de la epilepsia	72
4.1.2.5. Trazado EEG	73
4.1.3. Resultados de estudios genéticos mediante CGH-Array	83

4.2. Comparación entre variables	89
4.2.1. Presentar diferentes manifestaciones clínicas frente a presentar deleción aislada, o bien duplicación añadida a la deleción	89
4.2.2. Grado de control de crisis y distintas variables independientes	
4.2.3. Grado de retraso psicomotor y distintas variables	91
4.2.3.1. Grado de retraso psicomotor y estatus epiléptico	93
4.2.3.2. Grado de retraso psicomotor y crisis epilépticas sólo en contexto febril	93 94
4.2.3.3. Grado de retraso psicomotor en función del tamaño de la deleción	95
4.2.3.4. Grado de retraso psicomotor y número de FAES empleados para el control de crisis	97
4.2.3.5. Grado de retraso psicomotor y edad de debut de crisis epilépticas	98
5. DISCUSIÓN	99
5.1. Sobre la descripción de la muestra (pacientes con SWH en España)	100
5.1.1. Características epidemiológicas y generales	100
5.1.2. Características clínicas fundamentales/nucleares	102
5.1.2.1. Fenotipo característico	102
5.1.2.2. Retraso del crecimiento	103
5.1.2.3. Retraso del desarrollo psicomotor	104
5.1.3. Otras manifestaciones clínicas y neuroimagen	106

5.2. Sobre la epilepsia en los pacientes de la muestra	108
5.2.1. Características generales	108
5.2.1.1. Prevalencia	108
5.2.1.2. Edad de debut	108
5.2.1.3. Tipo de crisis	109
5.2.1.4. La fiebre como factor favorecedor de crisis	110
5.2.1.5. Los estatus epilépticos	110
5.2.1.6. Los fármacos antiepilépticos en éstos pacientes	110
5.2.2. Importancia de la epilepsia en el SWH	112
5.2.2.1. El curso natural de la epilepsia en el SWH	112
5.2.2.2. Correlación: gravedad de la epilepsia – tamaño de la deleción – grado de retraso de desarrollo psicomotor	113
5.2.2.3. ¿Patrón electroencefalográfico común?	116
5.3. Sobre los resultados de los estudios genéticos	118
5.3.1. El proceso diagnóstico genético	118
5.3.2. El tamaño de la deleción.	118
5.3.3. Estudio de genes “candidatos” para la epilepsia en la muestra	118
6. CONCLUSIONES	120
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	123
8. ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS y ADENDUM	132
9. ADENDUM	136

ABREVIATURAS:

ATP: adenosín trifosfato

ADN: ácido desoxirribonucleico

AESWH: Asociación Española del Síndrome de Wolf-Hirschhorn España.

BACs: cromosomas artificiales de bacterias

CIA: comunicación interauricular

CIR: retraso del crecimiento intrauterino

CIV: comunicación interventricular

CGH-array: array por hibridación genómica comparada

FAE: fármaco antiepiléptico

FAES: fármacos antiepilépticos

FISH: hibridación con fluorescencia in situ

GABA: ácido γ -aminobutírico

INGEMM: Instituto de Genética Médica y Molecular de la Comunidad de Madrid

Mb: megabases

MLPA: amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples

OA-OL: onda aguda-onda lenta

P: punta

PO: punta onda

PPO: polipunta-onda

RCP: reacción en cadena de la polimerasa

RM: resonancia magnética

SNC: sistema nervioso central

SNPs: polimorfismo de un único nucleótido

SWH: síndrome de Wolf-Hirschhorn

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos

VNC: variación en el número de copia

WHSCR: región crítica para el síndrome de Wolf-Hirschhorn (Wolf-Hirschhorn critical region)

1. INTRODUCCIÓN

- 1. 1. El síndrome de Wolf-Hirschhorn, concepto y características
- 1.2. Diagnóstico del SWH
 - 1.2.1. Pruebas genéticas
 - 1.2.2. Otras pruebas complementarias para el diagnóstico
- 1.3. Manifestaciones clínicas del síndrome
 - 1.3.1. Características fundamentales o nucleares del SWH
 - 1.3.2. Otras características
- 1.4. La epilepsia en el SWH
 - 1.4.1. Características generales de la epilepsia en pacientes con SWH.
 - 1.4.2. ¿Patrón electroencefalográfico común?
 - 1.4.3. La búsqueda de genes candidatos para la epilepsia en el SWH

1. INTRODUCCIÓN

1. 1. El síndrome de Wolf-Hirschhorn, concepto y características

El síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) se define como una cromosomopatía o síndrome polimalformativo (síndrome 4p-, monosomía 4p, OMIM#194190)¹. Se produce como resultado de una deleción en la región distal del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3), en la denominada región crítica para el SWH (WHSCR), una región de unas 200 kb que incluye, entre otros, a los genes WHSCR1 y WHSCR2^{2,3}.

La pérdida de material genético a dicho nivel tiene como consecuencia una serie de manifestaciones clínicas, algunas de ellas constantes en todos los pacientes afectados y otras que forman parte de un espectro, variable entre los diferentes individuos dependiendo del tipo y tamaño de defecto genético presentado. Es por ello que se considera al SWH un síndrome del tipo “genes contiguos”⁴⁻⁶.

El síndrome se describió por primera vez en 1961 por Cooper- Hirschhorn (Estados Unidos) y Wolf (Alemania) de manera independiente⁷⁻⁸. Se considera una enfermedad rara, estimándose una incidencia de 1/50.000-1/20.000 nacimientos, con predominio de sexo femenino (ratio 2:1)^{1,6}. De acuerdo con éstos datos, el número de casos publicados hasta la fecha ha sido escaso, limitándose a comunicaciones de casos aislados o pequeñas series, con excepción de la serie más amplia publicada (87 pacientes)⁹⁻¹¹ recogida gracias a la colaboración de diferentes Centros.

Existen unas manifestaciones clínicas que se consideran primordiales o básicas para sospechar un SWH. Éstas son la presencia de un fenotipo característico o *facies* peculiar (en “casco griego”), un retraso del crecimiento intrauterino (CIR) que suele continuarse de un retraso en el crecimiento en etapas postnatales, retraso del desarrollo psicomotor/ discapacidad intelectual en diferente grado y epilepsia o alteraciones en el electroencefalograma (EEG). Estas características son consideradas por algunos autores como criterios diagnósticos mínimos para establecer el diagnóstico del síndrome^{9, 16-20}.

Por otro lado, se describen en éstos pacientes con relativa frecuencia otras afecciones médicas características, como deficiencias sensoriales, cardiológicas, genitourinarias o las malformaciones por defectos de fusión de la línea media (labio leporino, paladar hendido). Estas manifestaciones, junto con la mayor incidencia de procesos infecciosos empeoran la ya menguada calidad de vida de estos niños.

1.2. Diagnóstico del SWH

1.2.1. Pruebas genéticas

La presencia de los síntomas nucleares descritos, debe hacernos sospechar un posible SWH. La confirmación diagnóstica se realiza mediante pruebas genéticas que detecten la delección situada en la región crítica del SWH (WHSCR), en el cromosoma 4p16.3. Éstas pruebas pueden ser de diferentes tipos. A continuación describimos las principales:

El cariotipo:

Consiste en la representación, en forma de fotografía, del conjunto de cromosomas de una célula, clasificados por pares y según su tamaño. Los cromosomas de una célula pueden ser observados al microscopio óptico, fotografiados y sobre estas fotografías pueden contarse y analizarse. Todos los seres humanos tienen 22 pares de cromosomas iguales, denominados autosomas, y un par de cromosomas diferentes según el sexo del individuo, los cromosomas sexuales X o Y. Mediante el estudio del cariotipo es posible detectar anomalías en el número o en la forma de los cromosomas (siempre y cuando sean de un tamaño suficiente como para ser identificadas mediante el microscopio óptico, el cariotipo convencional tiene una resolución de entre 5-10 Mb). Para determinar el cariotipo de un individuo, es necesario llevar a cabo un cultivo de células y, cuando estas comienzan a dividirse, teñirlas y hacer una preparación microscópica para fotografiar los cromosomas. Se presenta a continuación la imagen de un cariograma que pertenece a uno de los pacientes de la cohorte estudiada (Figura1).

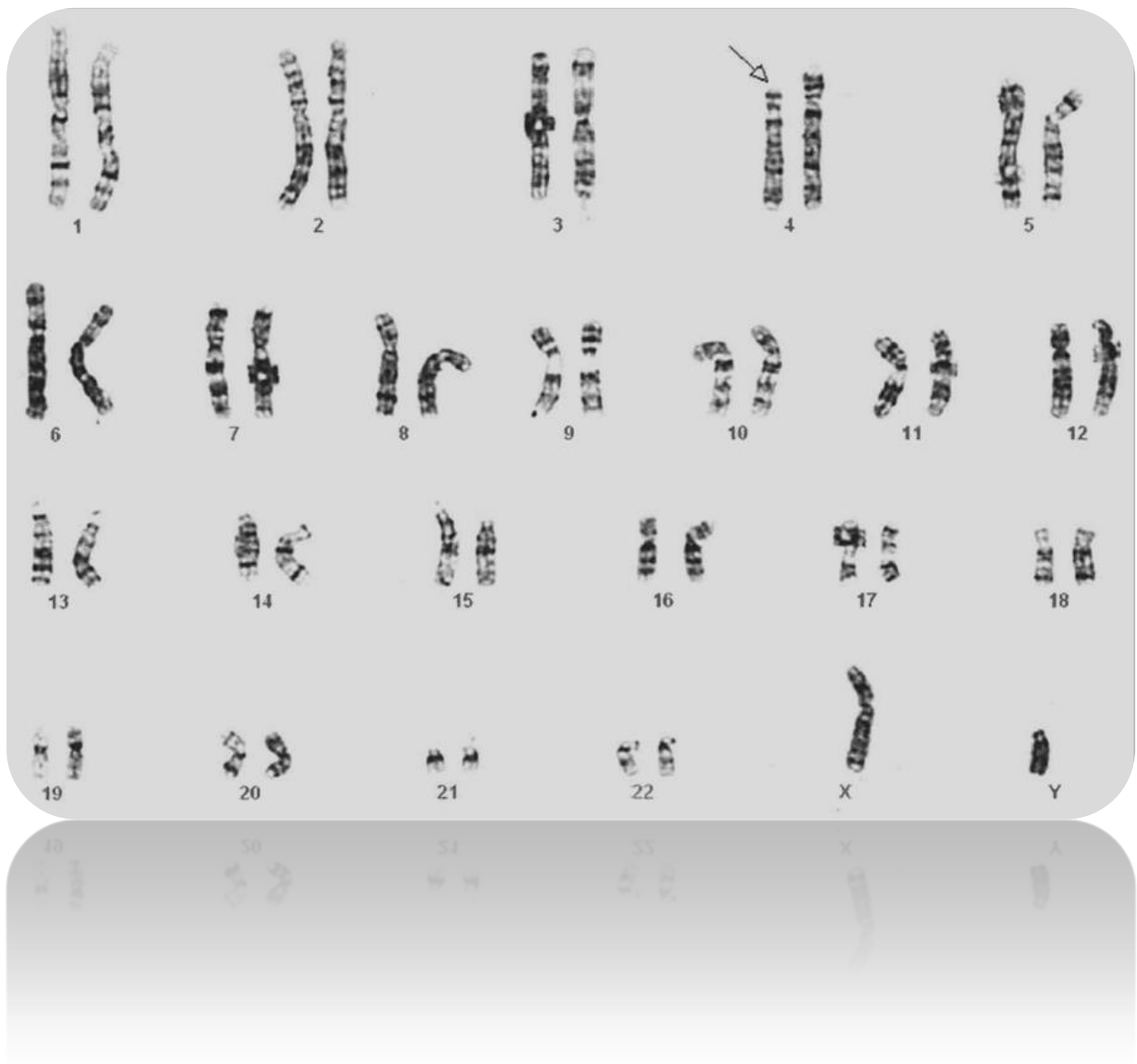


Figura 1. Ejemplo de cariotipo. Se muestra la imagen del cariograma de uno de los pacientes de la muestra, se trata de un varón afectado de SWH. Con la flecha se señala la parte perdida o delecionada del brazo corto del cromosoma 4, responsable de la clínica propia del síndrome. En éste caso, se trata de una deleción de gran tamaño (20 Mb), por lo que la pérdida de material genético se puede detectar con ésta técnica. Las deleciones de tamaños menores precisan de otras técnicas para ser detectadas

La hibridación fluorescente in situ ó FISH:

Se trata de una técnica de citogenética de marcaje de cromosomas. El proceso se basa en la hibridación de los cromosomas a estudio con sondas que emiten fluorescencia y permiten la visualización y estudio de los cromosomas así como de las anomalías que puedan presentar. Esta técnica permite la determinación de microdeleciones, duplicaciones, inversiones o aneuploidías.

Para realizarse, se emplean segmentos de una única hebra de ADN que son tintados con una sustancia fluorescente que puede ligarse a un cromosoma específico (sondas). Existen diferentes tipos de sondas, en función de la patología sospechada, como las centroméricas (secuencias de ADN repetitivas encontradas alrededor del centrómero de un cromosoma específico), las teloméricas (las empleadas ante la sospecha de síndromes como el Wolf-Hirschhorn, dado que la deleción que lo provoca suele localizarse a nivel terminal del cromosoma. Actualmente existe un juego completo de este tipo de sondas para los 24 cromosomas). Otro tipo de sondas serían las de secuencia única (específicas de un cromosoma). Las regiones subteloméricas constituyen a penas el 1% del genoma humano, no obstante en el caso del SWH son las que se suelen ver afectadas. Al no detectar alteraciones a otros niveles, la técnica resulta útil en la identificación de la deleción pero no ofrece información sobre la posible existencia de otras alteraciones genéticas (como duplicaciones a otros niveles), que suelen estar presentes en éstos pacientes^{1,2,5,11,14}.

Se adjunta la figura 2 (Imagen de FISH), donde se pueden apreciar dos ejemplos de deleción del cromosoma 4p en dos pacientes diferentes, una de un tamaño superior a la otra.

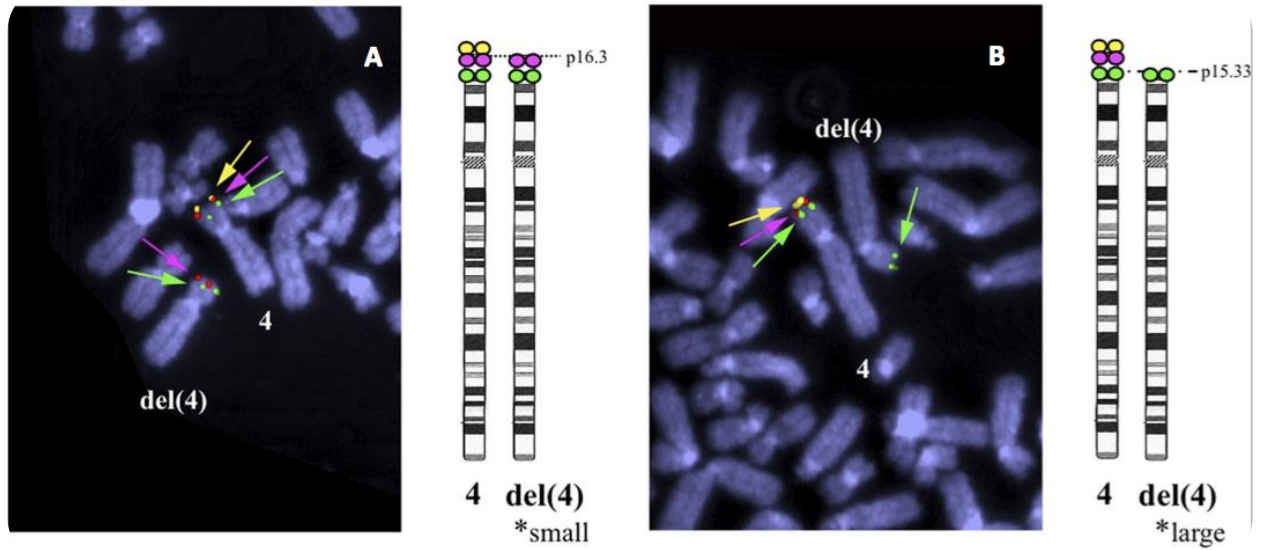


Figura 2. Imagen de FISH. FISH en metafase en dos pacientes (A y B). En el paciente **A** se aprecia una deleción de pequeño tamaño (2.48–2.66 Mb) en el brazo corto del cromosoma 4. Se puede distinguir como la sonda coloreada en amarillo no está presente en uno de los dos cromosomas, correspondiéndose esto a la deleción a dicho nivel. En el paciente **B** aparece una deleción de mayor tamaño que el anterior (11.9–12.1 Mb), también en el brazo corto del cromosoma 4. En ésta ocasión, en el cromosoma que ha perdido material genético no se aprecian ni la sonda roja ni la amarilla. Anexas a la imagen real se incluye esquema de las dos deleciones. [Tomado de “Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome”⁶²].

FISH: hibridación fluorescente in situ

La amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA)

Se trata de una técnica de biología molecular, basada en la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), de cuantificación relativa del número de copias normales y anormales ADN de diferentes secuencias genómicas.

La técnica utiliza la ortografía de los pares de bases para determinar si las porciones de los cromosomas o genes han sufrido cambios o mutaciones. Demuestra una alta sensibilidad y especificidad en la detección de microdeleciones, duplicaciones no objetivables por las técnicas citogenéticas convencionales y FISH.

Los microarrays basados en la hibridación genómica comparada (CGH-array ó aCGH):

Es una técnica empleada para escanear el genoma en búsqueda de ganancias y pérdidas de material cromosómico. Este método tiene una resolución y un rendimiento clínico mayor que técnicas de citogenética clásica. El CGH-array, también conocido como Array-CGH ó aCGH (chromosomal microarray analysis), está demostrando ser una herramienta muy útil en la detección de desequilibrios cromosómicos en una amplia gama de trastornos, como retraso mental, anomalías congénitas múltiples, autismo y otros⁵.

El principio de esta técnica se basa en el marcaje diferencial con 2 fluorocromos distintos (Cy3-dCTP y Cy5-dCTP) de concentraciones idénticas de ADN de un paciente y un ADN control del sexo opuesto. Tras el marcaje, los dos ADN se mezclan y se hibridan sobre el array, que es un porta de cristal sobre el que hay una serie de segmentos de ADN clonados y fijados en su superficie. En condiciones de normalidad, los dos ADN compiten para hibridar sobre los clones del array de modo que, si el paciente no presenta ganancias ó pérdidas material genético, ambos ADN hibridan por igual y observaremos un color amarillo correspondiente a la suma de ambos fluorocromos. En el caso de que el paciente presente una deleción ó pérdida de material genético en un segmento determinado, el ADN control hibridará preferentemente y como resultado observaremos el color correspondiente al fluorocromo con que éste ha sido marcado (generalmente rojo). Si el paciente tiene una duplicación de un segmento, su ADN hibridará preferentemente y observaremos el color emitido por el fluorocromo con que lo hayamos marcado (normalmente verde). El experimento se realiza por duplicado invirtiendo el marcaje de los ADN para minimizar las variaciones debidas a la hibridación y al propio marcaje.

El diseño y la comercialización de distintos microarrays así como de softwares para el análisis y la interpretación de los datos, simplifican significativamente la técnica.

La resolución viene determinada por la longitud de los clones utilizados y por las distancias genómicas entre ellos. Hay que señalar que este método no pondrá de manifiesto reestructuraciones en balance tales como translocaciones, inversiones etc, cuyos puntos de rotura puedan interrumpir la secuencia de un gen o alterar la expresión de genes por efecto de posición. Se muestra a continuación, en la Figura 3, una representación esquemática del fundamento de la técnica.

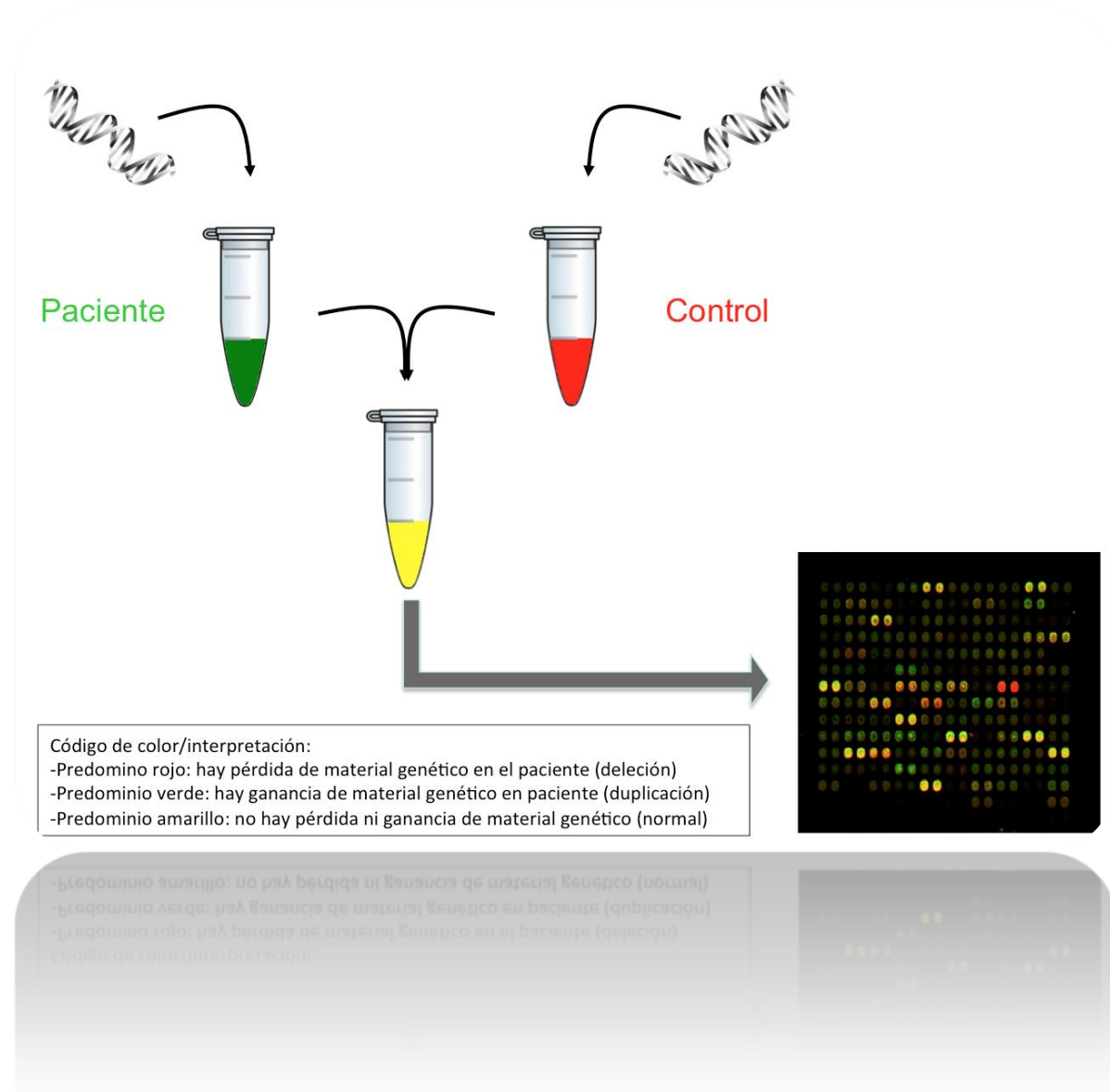


Figura 3. Representación esquemática del fundamento de la técnica de CGH-array. [Imágenes tomadas de internet: <http://humanogenetik-freiburg.de/arraycqh-en.html>]

A continuación, en la Figura 4, se muestra la imagen real de los resultados de los estudios mediante CGH-array en dos de los pacientes de la muestra

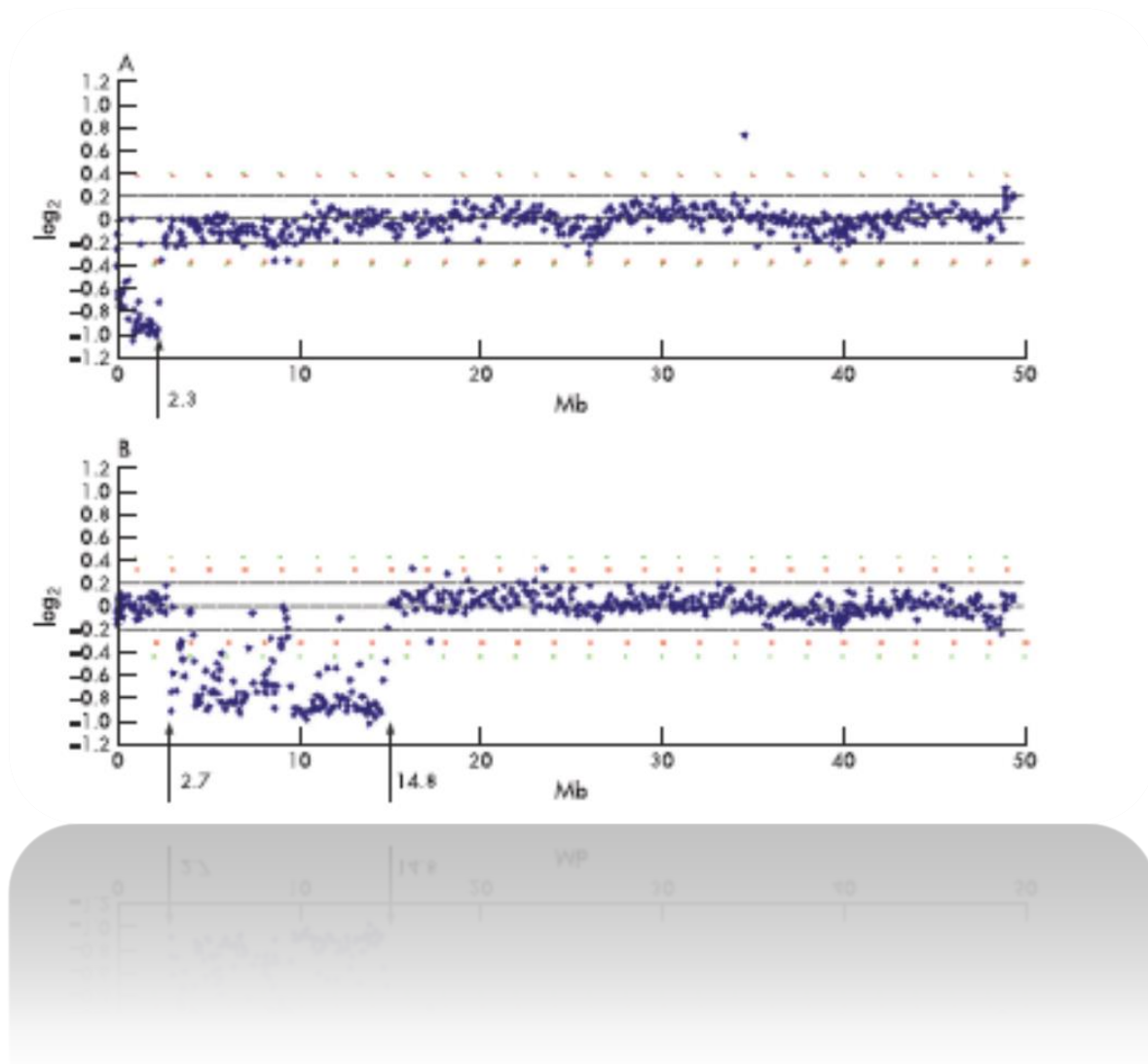


Figura 4. Resultado del CGH-array en dos pacientes afectados por el SWH. En el eje Y se representa de manera semilogarítmica los ratios de intensidad de hibridación entre el material genético del paciente frente a un ADN de control. En el eje X aparecen ordenados, desde el telómero (zona terminal) del brazo corto del cromosoma 4 hasta el centrómero de dicho cromosoma, la representación de la unión del resto del material genético del paciente con el ADN control. Cuando el material genético del paciente no presenta ganancia ni pérdida de material genético respecto al control, los valores se mantienen en torno al 0 (0,2-0, -0,2). Las flechas representan la localización de los “breakpoints” y la distancia desde el telómero o zona terminal del cromosoma.

A: paciente con una pequeña deleción terminal. B: paciente con una deleción intersticial.

Existen diferentes arrays, las tres subclases principales, son las siguientes:

- El array BACs: contienen ADN aislado a partir de clones que varían en tamaño desde 150 hasta 200 kb. Son muy sensibles y los resultados obtenidos se pueden validar con FISH. Sin embargo, la producción de BACs necesita una gran mano de obra y la resolución de estos arrays es limitada⁵
- El array de oligonucleótidos: compuestos de miles de oligonucleótidos de tan sólo 50-60 bases, permitiendo una mayor cobertura del genoma.
- El array de SNPs (polimorfismo de un único nucleótido): se basan en la localización de miles de millones de SNPs para proporcionar una resolución extremadamente alta de todo el genoma que permite la detección de número de copias, sino también la pérdida de heterocigosidad debido a la homocigosidad de los SNPs (disomía uniparental, UPD) ⁵

Las aplicaciones clínicas del CGH-array han aumentado durante los últimos años, lo que ha permitido por un lado la identificación de nuevas alteraciones genómicas en pacientes con retraso del desarrollo, discapacidad intelectual y/o anomalías congénitas múltiples. Por otro lado, se ha descubierto que cada individuo es portador de variaciones en el número de copias (VCN) y cuya contribución a la variación genética y a la enfermedad aún no se comprenden.

El empleo cada vez más generalizado del CGH-array ha mejorado la tasa de diagnóstico en muchos grupos de pacientes, lo que permite crear un algoritmo diagnóstico específico para los especialistas, así como intervenciones terapéuticas apropiadas e investigación, y en muchos casos para aliviar la ansiedad de la familia y permitir la planificación de futuros embarazos.

Hasta la fecha, las deleciones, duplicaciones y CNVs se detectaban mediante técnicas y experimentos simples y económicos, tales como el MLPA, pero esta metodología es limitada debido al número de sondas disponibles en cada experimento, en general específicas de un trastorno.

En cuanto a la rentabilidad de las diferentes pruebas genéticas, el cariotipo en bandas sólo detectará un 40-50% de los casos ya que puede no detectar microdeleciones, siendo las técnicas que ofrecen mayor sensibilidad el FISH y el CGH-array.

Esto es así porque la tecnología necesaria para diagnosticar el síndrome debe ser capaz de detectar la deleción en la WHSCR, que en ocasiones es de muy pequeño tamaño. Tanto la FISH con una sonda específica para la región crítica del SWH, como el CGH-array presentan una sensibilidad del 95-99%^{1, 21-25} y son consideradas las técnicas de elección para el diagnóstico del síndrome. No obstante, en el momento actual, el CGH-array ofrece una información más completa, ya que detecta otras pérdidas o ganancias de material genético, dato relativamente frecuentes en los pacientes afectados por el SWH. Aproximadamente un 55% de los niños con SWH presentan una deleción pura y de novo 4p16, sin embargo un 40% presentan una traslocación no balanceada con deleción 4p y trisomía parcial en un brazo cromosómico distinto, de manera añadida a la deleción. Éstas traslocaciones no balanceadas pueden aparecer de novo o ser heredadas de un progenitor con un reordenamiento balanceado. El significado clínico de las mismas no está bien esclarecido. Parece ser que, como en otras patologías, la pérdida de material genético resultante de la deleción es la que domina o condiciona el fenotipo, resultando las “ganancias” de material genético (trisomías en otras localizaciones), de aparente escaso impacto en el fenotipo de éstos pacientes⁹.

Al igual que en muchos otros síndromes genéticos, el progresivo desarrollo de las técnicas de detección de alteraciones genéticas, hace que cada vez seamos capaces de identificar a más individuos y en general menos afectados que hace décadas. Esto ha permitido una descripción más real del síndrome que, en el momento actual se aleja de el pésimo pronóstico que se ofrecía en la década de los años 70, con las primeras descripciones publicadas²⁶. Los casos descritos en aquellos años correspondían todos ellos a formas muy graves, ya que sólo estaba disponible para el diagnóstico el cariotipo básico, que detectaba únicamente grandes tamaños de deleción (por lo tanto se diagnosticaba sólo a los individuos más afectados) y los cuidados perinatales eran sustancialmente inferiores a los del momento actual.

1.2.2. Otras pruebas complementarias empleadas para el diagnóstico del SWH:

Pese a que el diagnóstico se fundamente en la clínica y la confirmación del mismo se realice mediante las pruebas genéticas previamente detalladas, existen otras pruebas complementarias que suelen ser necesarias durante el proceso diagnóstico, como las neurofisiológicas o de neuroimagen, entre otras.

El Electroencefalograma (EEG): se trata de una técnica neurofisiológica considerada básica para el diagnóstico de epilepsia. Mediante el empleo de electrodos colocados sobre el cuero cabelludo se recoge la actividad eléctrica del cerebro en situación basal, durante el sueño y con métodos de activación, como la hiperventilación y la fotoestimulación. La señal eléctrica recogida se amplifica y representa en forma de líneas, interpretándose la actividad de las distintas áreas cerebrales a lo largo del tiempo. Cada vez con más frecuencia el EEG se acompaña de un registro simultáneo en vídeo del paciente durante la realización de la prueba (video-electroencefalograma o VEEG), resultando de gran utilidad para diferenciar si distintos fenómenos paroxísticos (episodios de desconexión del medio, movimientos rítmicos de extremidades..) que pueda presentar el paciente a estudio, se asocian o no a anomalías en el trazado EEG . Existen patrones normales y patrones anormales que hacen sospechar lesiones o enfermedades características. Es, por tanto, un medio de diagnóstico funcional de enfermedades cerebrales complementario a otros estudios.

La Resonancia magnética (RM) craneal: es una técnica de imagen considerada básica en el estudio de la estructura cerebral. Se emplea con elevada frecuencia en Neuropediatría, para el estudio de diferentes patologías, entre ellas a los pacientes con retraso en el desarrollo psicomotor o epilepsia. Permite identificar malformaciones congénitas del SNC, así como daños estructurales adquiridos como infartos, hemorragias o tumores del SNC. Se trata de una prueba diagnóstica con alto poder de resolución y que no provoca radiación ionizante, por lo que resulta inocua para el paciente. Sin embargo, presenta una limitación en la edad pediátrica: precisa de la colaboración del paciente, al que se le requiere permanecer inmóvil durante la realización de la misma. En el caso del paciente pediátrico no colaborador (por edad o por afectación cognitiva), ésta limitación se subsana mediante la sedación.

1.3. Manifestaciones clínicas del síndrome

Se pueden agrupar en dos grandes apartados: por una parte las características “fundamentales” “nucleares” o clásicas, presentes en la práctica totalidad de los pacientes y consideradas hasta la fecha como necesarias para el diagnóstico y las que podemos llamar “no nucleares”, presentes en un elevado porcentaje de los casos pero no todas de manera simultánea en un determinado individuo. En la tabla 1, a continuación, aparecen recogidas todas éstas manifestaciones clínicas.

Manifestaciones clínicas en el SWH	
Manifestación clínica	Porcentaje de pacientes que la presentan (%)
Clínica primordial del SWH	
Fenotipo característico (facies en “casco de guerrero griego”)	100
CIR / Retraso en el crecimiento	80-100
Retraso del desarrollo psicomotor	100*
Epilepsia	93 [70-100]
Otras manifestaciones clínicas del SWH (Presentes con relativa frecuencia)	
Problemas visuales	[30-60]
Problemas auditivos	[50-60]
Problemas genitourinarios	[33-60]
Problemas cardiológicos	50
Problemas esqueléticos y dentarios	[20-60]
Problemas inmunológicos	[30-60]
Otros problemas neurológicos: hipotonía, malformaciones del SNC	-

Tabla 1. Manifestaciones clínicas en el SWH. Manifestaciones “fundamentales o nucleares” y “no nucleares”. Se refleja el rasgo clínico y el porcentaje aproximado de pacientes con el síndrome que lo presentan^{6,9,21}.

CIR: Retraso del Crecimiento Intrauterino; SNC: Sistema Nervioso Central

*El retraso del desarrollo psicomotor está presente en todos los pacientes, puede ser de grado moderado o grave según algunos autores, mientras que otros lo clasifican entre leve, moderado o grave.

1.3.1. Características fundamentales o “nucleares” del SWH

Fenotipo característico

Los niños afectados por el SWH, presentan unas características dismórficas faciales que clásicamente fueron englobadas en el concepto de “facies en casco de guerrero griego”, consistentes en una *Glabella* (glabella o superficie lisa entre los arcos supraciliares) prominente, frente alta, cejas arqueadas, hipertelorismo, ojos grandes y prominentes, pliegue epicantal, puente nasal ancho, filtrum corto, micrognatia, boca grande con comisuras bucales hacia abajo y nariz grande (en pico de loro), más evidente durante la infancia. Asocian igualmente microcefalia, defectos de línea media del tipo paladar hendido/labio leporino (hasta en el 50% de los casos) y en algunas ocasiones malformaciones de los pabellones auriculares^{6, 27-30}. En la figura 5, se muestran los rasgos faciales dismórficos propios del síndrome en niños de diferentes edades.



Figura 5. Fenotipo característico de casos pediátricos con SWH. [Tomado de diversas fuentes de internet: <http://medgen.genetics.utah.edu/photographs/pages/wolfhirschhorn.htm> ; <http://pulquitademivida.blogspot.com.es/>; <http://leandroswh.blogspot.com.es/2009/04/la-luz-de-nuestras-vidas.html>.]

La imagen en “casco de guerrero griego” hace referencia a la imagen que ofrece en conjunto el puente nasal ancho, que se continúa con las cejas arqueadas y la frente alta . El fenotipo resulta menos evidente cuanto mayor es la edad del paciente²⁸⁻³⁰ y suele estar relacionado con el tipo y tamaño de la pérdida de material genético³¹ en cada caso.

Retraso en el crecimiento intrauterino (CIR) y del crecimiento postnatal

Ya en la vida intrauterina, la mayoría de los pacientes con SWH presentan un peso y longitud anormalmente bajos para su edad gestacional³². Después del nacimiento, el peso, talla y perímetro craneal continúan situándose por debajo de la media esperada para su edad³³.

Éste “hipocrecimiento global” se había relacionado con problemas para la succión-deglución, muy frecuentes en las primeras fases del desarrollo y secundarios tanto a defectos del paladar como a alteraciones del tono muscular o de la propia capacidad de coordinación de succión-deglución (alterada en neonatos y lactantes con afectación neurológica moderada o grave). A medida que se ha avanzado en el conocimiento del síndrome se ha ido comprobando cómo a pesar de optimizar la ingesta y administrar dietas hipercalóricas, los niños con éste síndrome presentan tallas y pesos por debajo de la media. Actualmente se piensa que el hipocrecimiento se debe a causas genéticas que en ocasiones se ven potenciadas por las múltiples comorbilidades que suelen presentar en las primeras fases del desarrollo (múltiples ingresos, convulsiones, susceptibilidad frente a las infecciones, retraso del desarrollo psicomotor y afectación de la coordinación de succión-deglución, defectos de línea media, hipotonía...etc)^{6,22,29}.

El bajo peso, talla y perímetro craneal son características tan propias del síndrome que existen tablas de crecimiento específicas para la población con SWH³³.

Retraso del desarrollo psicomotor

En la totalidad de los casos se observa un retraso en la consecución de hitos del desarrollo durante los primeros meses de vida^{6,22}. Éste retraso madurativo global tiene una intensidad variable en cada individuo y evoluciona hacia una discapacidad intelectual que con frecuencia es de grado moderado.

El ámbito del lenguaje suele ser el más afectado en éstos pacientes, que no suele superar un nivel superior al de los 36 meses de edad en muchos casos³⁴. Sin embargo, su interés comunicativo suele estar presente o mejorar sustancialmente durante la infancia, de manera que la comunicación con frecuencia mejora en etapas de desarrollo posteriores gracias a la ayuda de métodos de comunicación aumentativa (gestos, lenguaje bimodal, pictogramas...etc) o incluso de manera espontánea⁴⁰.

Entre los factores que condicionan el grado de discapacidad intelectual parecen encontrarse el tamaño de la deleción, la asociación con otras alteraciones genéticas y la actividad epiléptica/existencia de estatus epilépticos repetidos^{6,9,35-37}.

En cuanto a la correlación fenotipo-genotipo, existen dos posturas diferentes. Mientras el grupo de Zollimo, correlaciona el tamaño de la deleción con la gravedad clínica en todos los aspectos⁹ (malformaciones orgánicas, desarrollo psicomotor, fenotipo del paciente..), otros autores como Battaglia o Meloni, no encuentran tan clara esta correlación^{22-23,38-39}.

La epilepsia

Está presente en la inmensa mayoría de los niños afectados por el síndrome. Considerada una de las características definitorias del síndrome, presenta unas características propias, como se detallará posteriormente.

1.3.2. Otras manifestaciones clínicas

Problemas cardiológicos:

Están presentes en la mitad de los casos y normalmente consisten en anomalías estructurales leves. Las más frecuentes son los defectos del septo interauricular (CIA o comunicación interauricular), estenosis de la válvula pulmonar, CIV o comunicaciones interventriculares, ductus arterioso persistente o insuficiencia aórtica^{6,22,29}.

Alteraciones sensoriales

La vista es uno de los sentidos que se afectan con mayor frecuencia en los pacientes con SWH. Pueden presentarse tanto afecciones graves como colobomas del nervio óptico o del iris, microftalmos, microcórnea, hipoplasia foveal o glaucoma como otras menos incapacitantes como estrabismo, hipertelorismo, ptosis, nistagmus, errores de refracción, existencia de pliegues epicantales, proptosis u oclusión de conductos lacrimonasales^{6,21,29,40-42}.

La audición se ve afectada en forma de hipoacusia, de conducción (en algo más del 40% de los pacientes de algunas series) y de percepción en un porcentaje menor (15%). También se han descrito malformaciones menores en oído medio e interno^{6,29,43}.

Malformaciones genitourinarias

Presentes en aproximadamente el 30-50% de los casos, se ha descrito agenesia renal, displasia renal, oligomeganefronia, riñón en herradura, malrotación renal, extrofia vesical u uropatías obstructivas. Algunas de éstas anomalías se asocian a reflujo vesicoureteral y pueden desembocar en la insuficiencia renal^{6,29,44}. No obstante, existen casos aislados publicados en los que las manifestaciones renales pueden presentar una mejoría espontánea progresiva⁴⁵.

A nivel genital, en los varones es frecuente encontrar hipospadias o criptorquida y en las mujeres se han descrito casos de atrofia gonadal, agenesia uterina o aplasia o hiperplasia del clítorix^{6,29}.

Inmunodeficiencia

Se detectan hasta en el 70% de los casos en algunas series⁴⁶, habiéndose descrito una deficiencia en las inmunoglobulinas A o Ig G2. Parece ser que ésta sería la explicación de la alta tasa de infecciones del tracto respiratorio u otorrinolaringológicas (otitis media sobre todo) que presentan éstos pacientes. Estudios más recientes hacen referencia también a cierta predisposición tumoral que al parecer presentan éstos pacientes, aunque son pocos los casos publicados hasta la fecha^{47,48}.

Defectos de la línea media

Con relativa frecuencia los pacientes con SWH presentan paladar hendido asociado o no a labio leporino. La presencia de ésta alteración estructural junto con otros problemas neurológicos como la hipotonía, contribuyen a las dificultades para la alimentación que suelen presentar éstos niños en las primeras fases del desarrollo

Anomalías esqueléticas

En algunas series^{6,22,29} se describen en algo más de la mitad de los pacientes. Suele tratarse de malformaciones de los cuerpos vertebrales que condicionan una cifosis o escoliosis que puede llegar a ser importante y contribuir al retraso del desarrollo motor y favorecer los procesos infecciosos respiratorios. También se describen pies zambos o anomalías costales o más raramente en manos o pies (ectrodactilia o malformación de las extremidades en la que hay ausencia de partes o de dedos completos y, con frecuencia, sindactilia)⁴⁹.

Alteraciones dentarias

Se describen con una frecuencia elevada (algo superior al 50% en algunas series) el retraso en la erupción de la dentaria, así como la persistencia de la dentición decidual, problemas con el esmalte, agenesia de algunas piezas dentarias y taurodontismo (anomalía en la forma dental de manera que el cuerpo del diente se alarga y las raíces del mismo se acortan)^{6,29,41}. Los problemas dentarios suelen estar presentes en muchos pacientes con retraso del desarrollo psicomotor y se ven potenciados por características propias de los pacientes con discapacidades (dificultad para conseguir una adecuada higiene..etc). En el caso de los niños con SWH, la existencia de los mismos contribuye a las dificultades para la alimentación y se ven potenciados por la susceptibilidad frente a procesos infecciosos.

Malformaciones del Sistema Nervioso Central

Detectadas por neuroimagen , se describen hasta en el 80% de los casos en los que se realiza una RM craneal. Se describen alteraciones inespecíficas como ventriculomegalia (preferentemente del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales) o reducción del volumen de la sustancia blanca hemisférica y otras más específicas como pueden ser la hipoplasia del cuerpo calloso, en diferente grado o la presencia de focalidades hiperintensas en T2, generalmente periventriculares^{6,24,29}. Además de éstos hallazgos se describen de manera ocasional la presencia de quistes periventriculares en regiones frontales, ya presentes en ocasiones en la vida fetal, que posteriormente desaparecen dando lugar a un aspecto relativamente cuadrangular y aumentado de tamaño en los cuernos o astas frontales de los ventrículos laterales.

1.4. La epilepsia en el Síndrome de Wolf-Hirschhorn

1.4.1. Características generales de la epilepsia en el Síndrome de Wolf-Hirschhorn

Las convulsiones suelen ser una importante fuente de morbilidad en los niños con SWH. La epilepsia se describe entre el 70-100% de los casos. Ésta debuta antes de los tres años de vida, presentando un pico máximo de incidencia entre los 6 y los 12 meses de edad¹⁰, habiéndose descrito una horquilla de edad debut de entre los 3 y los 23 meses por diversos autores^{19,21,50}.

Los tipos de crisis que se presentan son variables^{7,10,50}, resultando a menudo de diferentes tipos a lo largo de la vida de los pacientes. Se describen crisis parciales motoras, mioclónicas, tonicoclónicas generalizadas, espasmos y destacan por su peculiaridad las de ausencia atípica, sobre todo entre los 1-6 años de edad, que no siempre son fáciles de identificar pero que se recomienda sean tratadas precozmente, para no empeorar el pronóstico funcional de éstos pacientes.

Las crisis en el SWH presentan algunas características propias, como que son favorecidas por la fiebre y que pueden ser prolongadas, llegando a registrarse un importante número de estatus convulsivos en éste grupo de población (hasta en el 50% de los casos)^{21,50}.

Otro dato característico es que las crisis responden sobre todo a fármacos como el valproato y la etosuximida y que el empleo de otros anticomociales como la oxcarbacepina pueden empeorar las crisis^{10, 18-20}. En la literatura no se encuentran ensayos clínicos con diferentes fármacos anticomociales en pacientes con SWH, sino descripciones de series de casos de pacientes en los que el fármaco más empleado como primera línea suele ser el valproato.

La epilepsia que presentan la gran mayoría de los pacientes afectados por el síndrome, ha sido uno de los principales objetos de estudio, en especial en los últimos años. La importancia de la epilepsia que presentan los niños con síndrome de Wolf responde a algunas de sus características, que podemos resumir en los siguientes puntos:

- La epilepsia sigue en general un curso natural estereotipado, con mejoría con la edad^{22,51-53}. Así, pese a que en los estados iniciales las crisis pueden resultar de difícil control, éstas tienden a mejorar o incluso llegar a desaparecer con la edad (hasta en el 55% de los casos al llegar a los 13 años de edad, según algunos registros²²).
- La mayoría de los autores encuentran relación entre la gravedad de la epilepsia y el tamaño de la deleción presentada por el paciente^{7,9}.
- Otro dato descrito es que la refractariedad de la epilepsia apreciada en algunos pacientes (en forma de crisis reiteradas y presencia de estatus epilépticos)⁵⁰ durante las primeras fases del desarrollo, parece poder influir en el pronóstico neurocognitivo del niño. En recientes trabajos parece que ésta relación queda bien establecida, ilustrándose además con la descripción de individuos con deleciones de pequeño tamaño y escasa afectación fenotípica pero que presentan una epilepsia precoz y agresiva que se asocia a un retraso cognitivo importante⁵⁴.
- Los niños con SWH pueden presentar un patrón electroencefalográfico (patrón EEG) característico, como ocurre en otras entidades como el síndrome de Angelman^{10,18,19,51,54-58}, siendo ésta una característica no consensuada por todos los autores^{19,55}.
- Búsqueda de genes candidatos: se han identificado algunos genes (LETM1, CPLX1, CTBP1, PIGG) cuya pérdida parece ser responsable de la epilepsia en los pacientes con SWH^{9,31,59-64}. En base a éste hallazgo se están realizando estudios en búsqueda de futuras dianas terapéuticas, que podrían también ser aplicables en otros tipos de epilepsia con similares mecanismos fisiopatológicos. La identificación de dichos genes, también haría posible una predicción pronóstica sobre la existencia y/o curso de la epilepsia en éstos pacientes desde el momento del diagnóstico.

1.4.2. ¿Patrón electroencefalográfico común?

La electroencefalografía es una prueba básica y en algunos casos determinante para el diagnóstico de varias enfermedades del SNC, siendo la más utilizada para el diagnóstico de epilepsia y por tanto también para encefalopatías y cromosomopatías epilépticas. Si bien no hay ningún signo patognomónico para ninguna de ellas, sí que existe evidencia de que ciertos patrones electroencefalográficos se relacionan fuertemente con ciertas patologías.

En concreto, en cromosomopatías epilépticas es conocida en el Síndrome de Angelman^{65,66} la actividad lenta anterior y la PO o PPO a 2-3 Hz, o los diferentes trazados según los estadios del síndrome de Rett: estadio I (normal), estadio 2 (puntas focales rolándicas), estadio 3 (puntas rítmicas y descargas de theta rítmicas), estadio 4 (paroxismo-supresión).

Sin embargo, no hay aún una fuerte evidencia aunque sí patrones muy sugestivos, según la bibliografía, para el Síndrome de Wolf-Hirschhorn^{18,19,51,56-57}.

Ya en el año 1995, Sgrò describió unos patrones EEG característicos que se repetía en sus cuatro pacientes afectados por el SWH⁵⁷, que consistían en:

- Ondas lentas y onda agudas atípicas en brotes, más frecuentes en sueño lento que en ocasiones se asocian a ausencias atípicas clínicas.
- Complejos punta-onda y polipunta-onda de predominio posterior que se activan al cerrar los ojos
- Brotes de puntas posteriores, rápidas y repetitivas

A continuación, en las Figuras 6- 9, mostramos los patrones de trazado EEG característico de los pacientes con SWH descritos por algunos autores. Adjuntamos dos imágenes tomadas del trabajo original de Mitic⁵⁸ y de Sgrò⁵⁷, quien por primera vez identificó un posible patrón EEG común en los pacientes con SWH.

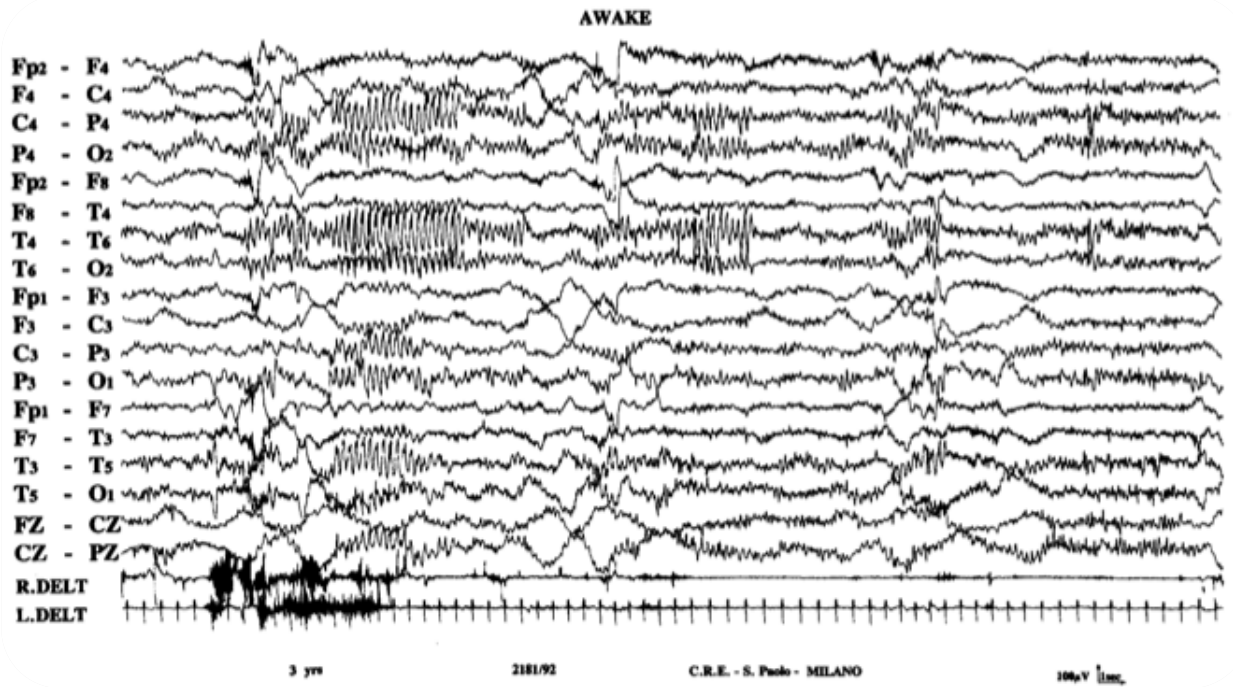


Figura 6. Registro EEG de paciente con SWH en el que se observan puntas y complejos punta-onda parieto-temporales de predominio derecho al cerrar los ojos. [Tomado de "4p(-) syndrome: a chromosomal disorder associated with a particular EEG pattern"⁵⁷]

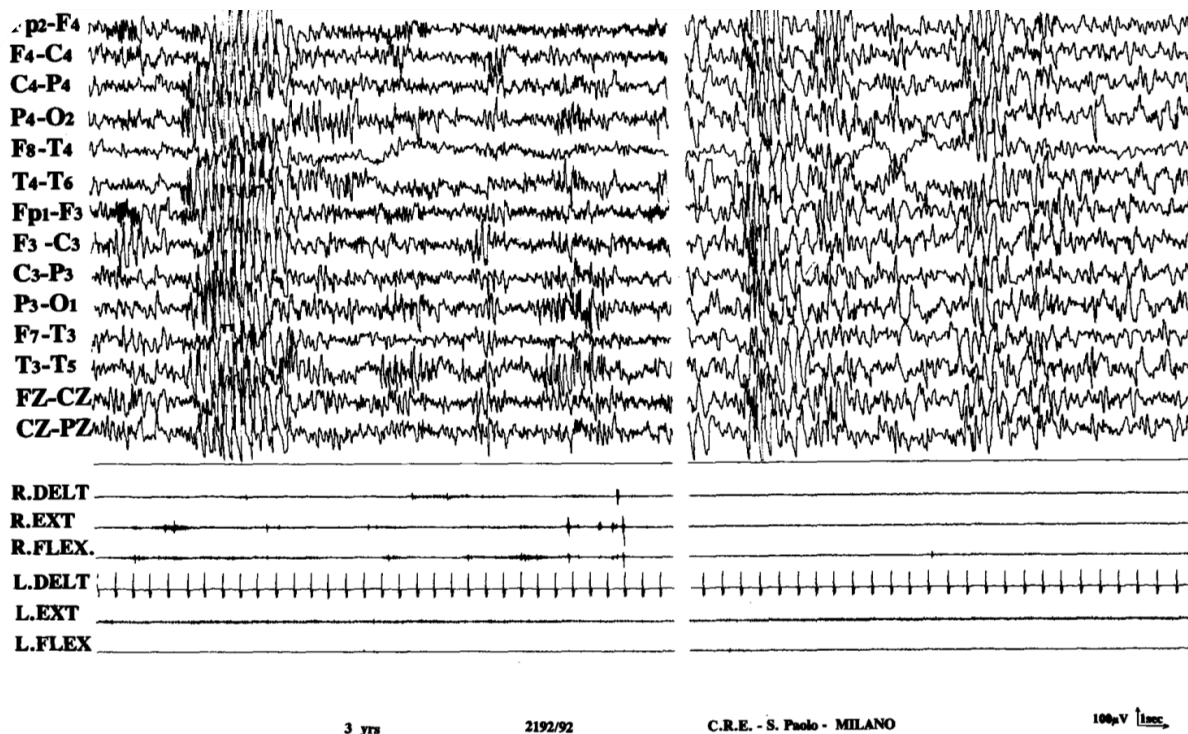


FIG. 2. Case 1. Epileptiform discharges occurred over the central regions during sleep stage 2 (left) and evolved to fast polyspikes during NREM sleep (right), with an increase in diffuse discharges.

Figura 7. Registro EEG de paciente con SWH durante sueño. Se identifican aquí descargas epileptiformes en regiones centrales durante la fase 2 del sueño NREM (izquierda) y su evolución a polipuntas rápidas en la fase 3-4 de sueño NREM (derecha). [Tomado de "4p(-) syndrome: a chromosomal disorder associated with a particular EEG pattern"⁵⁷]



Figura 8. Registro EEG de paciente de 9 meses con SWH. En éste ejemplo se aprecian onda lentas y agudas parieto-témporo-occipitales en paciente de 9 meses. [Tomado de *"Epilepsy in a child with Wolf-Hirschhorn syndrome"*⁵⁸]

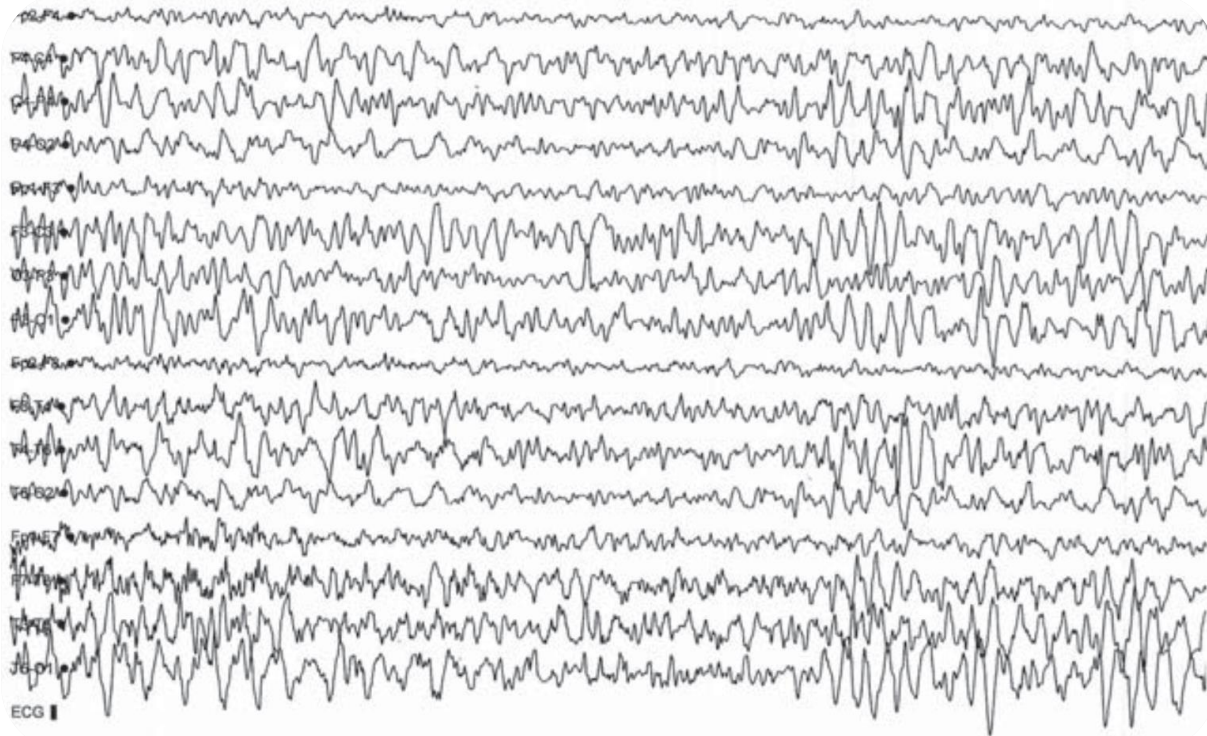


Figura 9. Registro EEG de paciente de 5 años con SWH. En éste caso se identifican ondas lentas y complejos punta-onda en regiones parieto-témporo-occipitales en la paciente anterior a la edad de 5 años. [Tomado de *"Epilepsy in a child with Wolf-Hirschhorn syndrome"*⁵⁸]

Algunas de las características de éste trazado es que suele cambiar con la edad y que puede estar presente en pacientes que nunca han presentado crisis^{55,57}. De hecho, en algunos trabajos se han publicado casos aislados que intentan correlacionar la existencia del patrón electroencefalográfico típico del síndrome con la delección de algunos de los genes candidatos para la epilepsia propia del síndrome. No hay datos suficientes como para extraer conclusiones, y además se trata de estudios muy recientes, pero parece que el que determinados genes se vean delecionados en un paciente podría condicionar la existencia de un patrón EEG típico del síndrome aún cuando el niño no haya presentado epilepsia.

Además de esto, el hallazgo de éste patrón electroencefalográfico que se repetía en pacientes afectados por el síndrome (hasta en el 90% de los casos en la serie más larga publicada)⁷, suscitó un gran interés ya que son pocos los síndromes cromosómicos que presenten unas características electroclínicas bien definidas. Una de éstas excepciones la constituye el Síndrome de Angelman, cuyo patrón electroencefalográfico resulta tan característico que permite prácticamente realizar el diagnóstico del síndrome⁶⁵. El patrón EEG en el SWH guarda cierta similitud con el del Síndrome de Angelman^{55-57, 65,66}, habiéndose llegado a proponer la idea de que esto se debía a que el mecanismo de ambas epilepsias tenía un origen común, viéndose implicados ciertos genes y el neurotransmisor GABA^{18,55,57}. Posteriormente otros autores no encontraron tales similitudes^{6,10}.

Exista o no una relación genética comprobada entre ambos síndromes, éste debate ha generado diversas reflexiones de interés, como la posibilidad de emplear el EEG como herramienta rápida y precoz para el diagnóstico del SWH o bien para ayudar a confirmar un diagnóstico o el avance en la investigación a sobre la génesis de la epilepsia en éstos síndromes, con el consecuente beneficio en cuanto a la aplicación de terapias eficaces y comunes para ambos⁵⁵.

El número de trabajos publicados hasta la fecha sobre las características electroencefalográficas del síndrome se limitan a casos aislados o pequeñas series^{6,,7,18,19,51,55}.

1.4.3. La búsqueda de genes candidatos de epilepsia en el SWH

Como ya se ha mencionado previamente, hoy en día se considera al SWH como un síndrome de genes continuos cuya variabilidad fenotípica viene condicionada por el tipo y la cantidad de genes afectados⁶⁷. Ya que las convulsiones representan uno de los principales problemas de salud en los primeros años de éstos niños y se consideran uno de los factores determinantes en el nivel intelectual final, la búsqueda de genes candidatos para el desarrollo de ésta epilepsia ayudará a conocer el mecanismo fisiopatológico de éste tipo de crisis y constituye la base para el desarrollo futuro de terapias.

De manera clásica, se describe que el SWH está producido por la delección parcial del brazo corto del cromosoma 4. En las descripciones iniciales del síndrome aparecían pacientes muy afectados, con afectación multiorgánica, grave retraso cognitivo y corta esperanza de vida²⁶.

Hoy en día se llegan a describir casos con delecciones de muy pequeño tamaño (190 kb..) ^{9,60,61}, que suelen corresponder a pacientes menos afectados que los que aparecían en las descripciones clásicas, donde presentaban delecciones de tamaños superiores a las 6 Mb.

Con la llegada de técnicas como el FISH o el CGH-array, no sólo somos capaces de detectar microdelecciones, sino que también es posible evidenciar otras anomalías genéticas que pasarían desapercibidas con las técnicas más antiguas, tal y como detallamos previamente. La información genética resulta de gran utilidad, tanto para poder pronosticar la posible repercusión del síndrome en el niño⁹, como para realizar un adecuado consejo genético. Sin olvidar que los avances en éste campo, permiten comprender el mecanismo fisiopatológico de las diferentes anomalías que presentan los pacientes, siendo éste el primer paso necesario para buscar respuestas terapéuticas en cualquier entidad clínica.

En las últimas dos décadas, se han producido importantes avances en el estudio de las alteraciones genéticas responsables del SWH. En 1997 se describió cómo la delección de una región concreta del cromosoma 4 estaba presente en todos los pacientes descritos hasta aquel momento con las características nucleares del síndrome². Se denominó WHSCR1 (Wolf Hirschhorn Syndrome Critical Region 1), con locus en 4p13.3. Ésta región contenía dos genes principales (WHSC1 y WHSC2), cuya delección o pérdida parecía ser la responsable del síndrome.

A medida que se fueron describiendo nuevos casos se concluyó que, además de la conocida WHSCR1 existía otra región, localizada distalmente a la ya descrita, que denominaron WHSCR2 (Wolf Hirschhorn Síndrome Critical Region 2)⁶⁸, en la que se localizaba la parte más distal del ya conocido gen WHSC1 y un nuevo gen, el LETM1, que parecía estar implicado en la generación de crisis convulsivas.

A medida que ha ido avanzando en el estudio del síndrome, se ha ido consolidando la idea de que en el SWH, se precisa de la afectación de varios genes para que se produzca el fenotipo completo. Desde el punto de vista de la epilepsia, el primer gen candidato descrito fue el gen LETM1.

1.4.3.1 LETM1

Éste gen, localizado en la WHSCR2, codifica parte fundamental de una proteína transmembrana localizada en la membrana mitocondrial interna. Dicha proteína recibe el nombre de “Leucine-zipper-EF-hand containing transmembrane protein 1”. Se trata de un transportador de H⁺/Ca²⁺ y K⁺, cuyo correcto funcionamiento parece ser de vital importancia para la homeostasis mitocondrial^{59-61, 69-73}.

La explicación fisiopatológica de éste hallazgo parece residir en que para el correcto funcionamiento del metabolismo mitocondrial, fundamental para la supervivencia celular (producción de ATP), precisa de un equilibrado intercambio iónico a través de la membrana mitocondrial interna. La proteína LETM1, resultante de la transcripción de uno de los genes delecionados en los pacientes con SWH, forma parte de un transportador mitocondrial fundamental para el mantenimiento de la homeostasis mitocondrial.

Esto parece quedar bien demostrado en diferentes estudios con modelos animales donde, los individuos *knock out* para éste gen de manera homocigota no suelen sobrevivir más allá del periodo embrionario, mientras que los heterocigotos, sólo el 50% son viables y llegan a nacer. Estos supervivientes presentan una alteración del metabolismo de la glucosa y niveles de ATP cerebral, así como epilepsia^{58,69,72}.

Éstos trabajos realizados en animales de laboratorio, generaron gran expectación cuando un equipo de investigación descubrió cómo una sustancia, la nigericina, podría revertir in vitro, la disfunción del transportador transmembrana que presentaban los individuos con delección del gen LETM1. La administración de un homólogo de dicha sustancia en modelos animales, sin embargo, no tuvo tal efecto⁷¹.

Otros trabajos previos a los descritos fueron realizados en moscas⁷² (modelos de *Drosophila* mutantes para LETM1), y ya evidenciaban una alteración del funcionamiento mitocondrial cerebral en los individuos con alteración de la proteína LETM1. Esto se traducía clínicamente en una disfunción de la neurotransmisión sináptica y en la actividad locomotora de la mosca. Además de la homeostasis iónica mitocondrial, el LETM1 está involucrado en el mantenimiento de niveles de glucosa adecuados a nivel del SNC.

Pese a todos éstos interesantes trabajos, a día de hoy no existe una relación directa y probada en humanos entre la haploinsuficiencia LETM1, la disfunción mitocondrial y la epilepsia⁶⁷.

1.4.3.2. Otros genes candidatos para la epilepsia del SWH. Nuevos hallazgos.

La inmensa mayoría de los niños afectados con el SWH que presentan crisis epilépticas, portan una delección que afectaba al LETM1. Sin embargo, algunos autores han comenzado a publicar casos aislados de niños con SWH y con epilepsia, cuya delección no afectaba a dicho gen. Éste hecho hizo pensar en que debían existir otros genes candidatos para las crisis epilépticas. Así, recientemente, un equipo japonés ha propuesto otros dos genes, denominados CTBP1 y CPLX1.

Así, la descripción detallada de nuevos casos ha propiciado que se haya propuesto otros genes o regiones candidatas para la generación de crisis en los pacientes con SWH⁵⁹⁻⁶⁴. Esto se basa fundamentalmente en cuatro puntos:

- Un trabajo publicado por Andersen⁷ analiza los casos de tres pacientes con delecciones de pequeño tamaño que incluyen a los genes LETM1 y WHSC1, sin embargo se encuentran libres de crisis epilépticas. Concluyen que, para la expresión típica del síndrome completo, se deben delecionar otros genes adicionales.
- En la serie oriental más amplia publicada, de 22 pacientes⁶², uno de los niños no presentaba epilepsia pero sí una delección intersticial que incluía al gen LETM1, respetando regiones más distales del cromosoma.

- Otro caso reportado por Maas³¹, igualmente presentaba una delección intersticial que incluía al gen LETM1, pero no presentaba crisis epilépticas.
- Otros cuatro pacientes reportados en diferentes series presentaban epilepsia y sin embargo sus delecciones preservaban al gen LETM1, se localizaban distalmente al mismo. (Se trataban de delecciones de pequeño tamaño, distales, que no afectaban al gen LETM1).

En base a estos casos, se pensó que deberían existir otros genes candidatos para la generación de crisis, y que éstos debían localizarse en una región distal a la ocupada por el LETM1. Mediante análisis de alta resolución del material genético de éstos pacientes, se concluyó que éstos nuevos genes candidatos para la epilepsia deberían localizarse en la región comprendida entre 700 Kb y 1.3 Mb desde el extremo terminal del brazo corto del cromosoma 4.

Ésta teoría explica la situación clínica de algunos pacientes, como uno de los reportados en la serie japonesa⁶², que sufría una epilepsia refractaria. En su estudio genético se evidenció la existencia de una delección que afectaba tanto al gen LETM1 como a los posibles nuevos genes candidatos descritos CTBP1 y CPLX1. Más tarde, en el 2014 es el equipo de Zollino el que corrobora ésta teoría. Añade a ésta lista de nuevos genes candidatos al gen PIGG, descrito por Bayindir en 2013⁷⁴.

En cuanto a la función de los genes CTBP1 y CPLX1, parece que el primero codifica un cofactor transcripcional que actúa como promotor de varios genes⁷⁵, entre ellos algunos involucrado en fenómenos epilépticos^{76,77}. El segundo parece codificar la complexina 1, proteína reguladora presináptica que forma parte de la familia complexina/sinaptina. Este tipo de complexina se une a una syntaxina dentro del complejo SNARE, regulando la fusión de vesículas sinápticas (McMahon). Además de jugar un papel importante en la neurotransmisión de predominio inhibitorio, sabemos que su expresividad y funcionamiento se ven alteradas en patologías como la esquizofrenia y determinadas depresiones. El ratón mutante con delección homocigoto para dicho gen desarrolla un cuadro clínico caracterizado por una ataxia muy importante y crisis epilépticas esporádicas, pero no recurrentes ni rebeles. Es por ello que se cree que puede tener un papel comórbido en el modelo propuesto como de haploinsuficiencia de varios genes para generar la epilepsia.

Se muestra a continuación, en la Figura10, un esquema aproximado sobre localización de las regiones críticas del SWH y los principales genes candidatos para la epilepsia, previamente descritos.

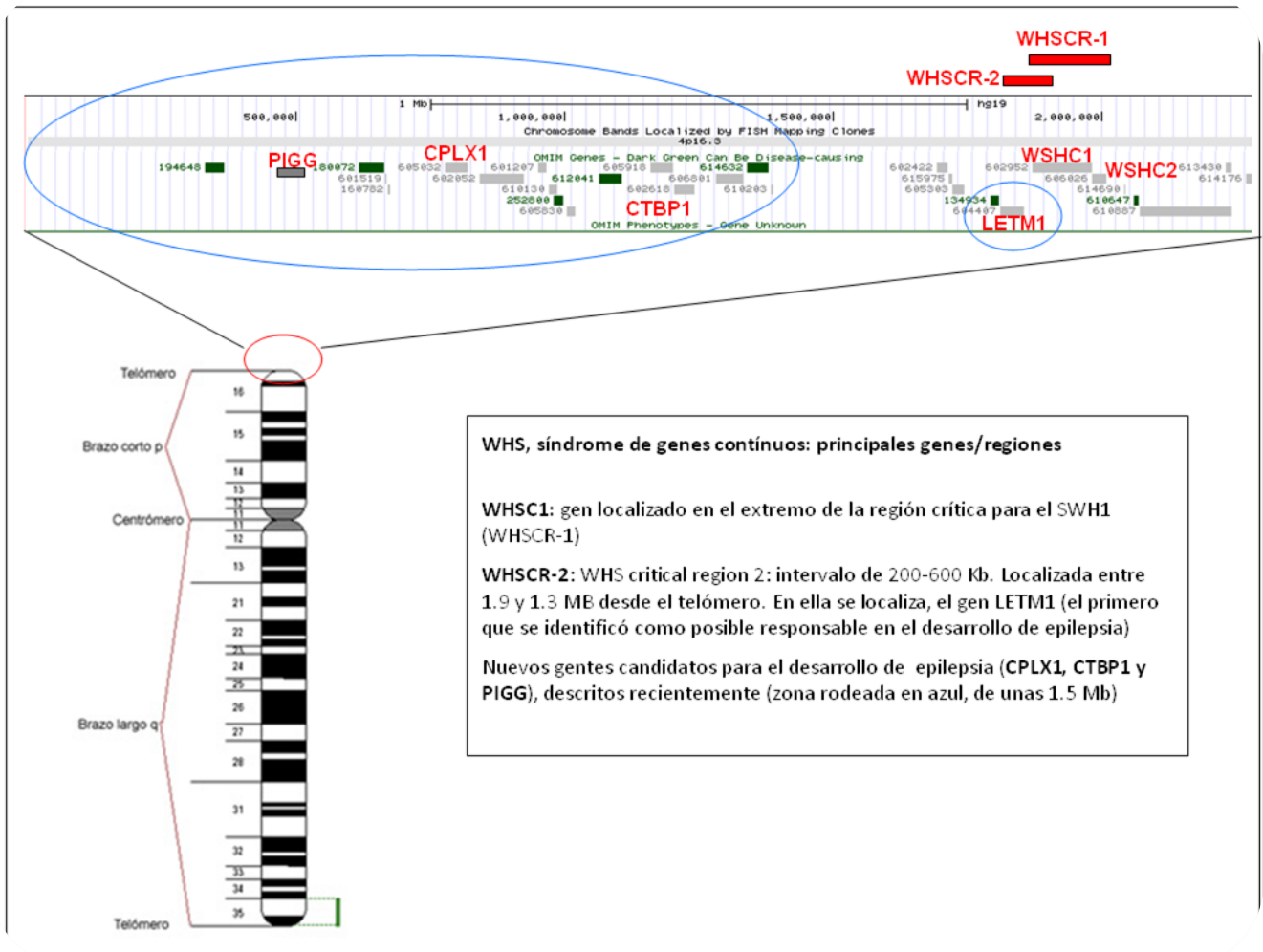


Figura 10. Cromosoma 4, representación de región deletcionada y localización de principales genes afectados en pacientes con SWH. Esquema del cromosoma 4 donde se representa ampliada, en la parte superior, la zona de deleción causante del síndrome (a nivel del brazo corto del cromosoma 4, región 4p16.3). La zona delecionada (marcada con círculo rojo en la imagen) en éstos pacientes varía en tamaño según el caso e incluye diferentes genes. Se han señalado los principales genes a los que se hace referencia en el texto (rodeados de círculo azul), así como la localización de las dos regiones críticas del SWH.

1.5. Resumen del estado de conocimiento actual sobre el SWH. Información básica previa que motiva los objetivos e hipótesis del trabajo.

En todo trabajo de Investigación, la primera fase se focaliza en disponer de una idea concisa sobre el estado del conocimiento actual del tema a estudio. Se exponen a continuación, de manera sintética, algunos aspectos ya conocidos del SWH, en base a los cuales surgieron los diferentes objetivos del presente trabajo.

- El SWH es una enfermedad rara. Como en la mayoría de éstas entidades, existe poca información sobre las características y evolución natural del síndrome.
- A medida que se describen casos en la literatura, se observa que no todos los pacientes afectados por el síndrome muestran igual grado de afectación.
- Factores como el tamaño de la deleción o la existencia de epilepsia pueden ser los responsables de éstos diferentes grados de afectación, según diferentes autores.
- La epilepsia es una de las principales características de los pacientes con SWH, así como una importante fuente de morbilidad, en especial en los primeros años de vida de éstos niños. Hasta la fecha se ha descrito que está presente entre el 80 y el 100% de los casos con el síndrome, que éstos pacientes a menudo presentan crisis de tipo polimorfo, suelen sufrir estatus epilépticos y que el fármaco que se emplea con mayor frecuencia para controlar las crisis es el ácido valproico. Además, según algunos autores éstos pacientes presentan en su mayoría un tipo de trazado EEG que definen como característico.
- En los últimos años se ha intentado identificar qué genes podrían ser los responsables del desarrollo de epilepsia en éstos niños. Inicialmente se responsabilizó al gen LETM1. Publicaciones recientes muestran casos aislados que parece no apoyan la teoría de que sea éste gen el responsable de las crisis, describiendo que es la pérdida de otros genes (CTBP1, CPLX1 y PIGG) la condición necesaria para el desarrollo de crisis. Todas estas observaciones se basan en series pequeñas de casos.

- El retraso del desarrollo psicomotor es la norma en los pacientes con SWH. Pese a que las descripciones más antiguas del síndrome aludían a una afectación muy grave en éste aspecto, se publican pequeñas series de pacientes en las que parece ser que el retraso no es tan marcado, existiendo diferentes grados de afectación. Hasta la fecha una parte de los autores que han publicado sobre el síndrome sostienen que el tamaño de la deleción condiciona el retraso psicomotor de manera directa (cuanto mayor sea el tamaño de la deleción, mayor será el retraso), mientras otros no defienden tal teoría.

En base a ésta información, la hipótesis principal del trabajo sería corroborar si el tamaño de la deleción en los pacientes con SWH de nuestra cohorte influye en el fenotipo que presentan. De manera añadida, se propone comprobar si diferentes variables (como la epilepsia y su gravedad y el propio tamaño de la deleción) pueden influir en el desarrollo psicomotor en éstos pacientes

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

- ❖ Describir características sociodemográficas y clínicas de una muestra de pacientes con SWH en España (edad actual, peso al nacimiento, desarrollo psicomotor actual, manifestaciones clínicas, hallazgos de neuroimagen).
- ❖ Conocer la prevalencia de epilepsia en los niños diagnosticados de SWH en España.
- ❖ Describir las características electroclínicas de la epilepsia en los pacientes con SWH en nuestro medio incluyendo: edad de debut, presencia y número de estatus, semiología de las crisis, fármacos empleados para el tratamiento de las mismas, respuesta a los mismos y grado de control de la epilepsia.
- ❖ Describir la posible existencia de patrones EEG característicos del síndrome.
- ❖ Relacionar el nivel de desarrollo psicomotor de los pacientes con SWH con el número de estatus epilépticos y la gravedad de su epilepsia, así como con el tamaño de la deleción cromosómica y otras variables independientes, intentando establecer una relación entre genotipo y fenotipo.
- ❖ Describir el porcentaje de pacientes con afectación de los genes candidatos para la epilepsia en el SWH (LETM1, CTBP1, CPLX1 y PIGG) y correlacionar su afectación con la existencia o no de epilepsia y su gravedad.

3. PACIENTES Y MÉTODO

- 3.1. Población y muestra seleccionada
- 3.2. Fuentes de la información
- 3.3. Recogida y codificación de datos
- 3.4. Análisis estadístico

3. PACIENTES Y MÉTODO

3.1. Población y muestra seleccionada

Para la selección de la muestra de pacientes incluidos en el estudio, se contactó con las familias de niños diagnosticados de SWH a través de la Asociación de Síndrome de Wolf-Hirschhorn España (AESWH). A través de ésta Asociación y con ayuda de las familias, se contactó vía email con el Neuropediatra responsable del seguimiento de cada niño.

La información recogida para cada paciente se centró en:

- Características descriptivas generales: datos de filiación, lugar de residencia, Hospital de referencia, datos epidemiológicos
- Aspectos clínicos generales del síndrome
- Aspectos específicos sobre la epilepsia (en el caso de estar presente)
- Análisis de trazados e informes electroencefalográficos: patrón EEG
- Aspectos genéticos: tipo y tamaño de alteración genética

3.2. Fuentes de obtención de la información

Se informó de manera verbal (durante una reunión con los miembros y dirección de la AESWH) y escrita a las familias sobre los objetivos del trabajo y se obtuvo consentimiento informado para el empleo de la información clínica y fotografías, por escrito en todos los casos. En los Adendum 1-2 se muestra la carta remitida a las familias y el modelo de consentimiento informado.

Se facilitaron formularios de recogida de datos a las familias, uno de características generales del síndrome y otro sobre aspectos más específicos sobre la epilepsia, en el caso de padecerla y el neurodesarrollo. Estos formularios pueden consultarse en los Adendum 3-4 y fueron cumplimentados por cada uno de los padres o tutores legales de cada niño, remiéndose por correo electrónico o postal, con la AESWH como intermediario. Cada familia dispuso de tiempo suficiente para cumplimentarlos, así como la oportunidad de aclarar cualquier duda sobre las cuestiones en ellos recogidas.

La información obtenida mediante los formularios fue corroborada con informes médicos de cada paciente, enviados por la familia o bien por los Neuropediatras colaboradores desde los diferentes Centros a lo largo de la geografía nacional. De ésta manera, la información de cada uno de los pacientes fue recogida mediante los formularios y corroborada por diferentes informes médicos. En los casos de dudas sobre la información recogida (diferencias entre formulario completado por la familia e informes médicos remitidos), se contactó con el Neuropediatra responsable del paciente, prevaleciendo en éstos casos la información suministrada por el Neuropediatra.

Los datos referentes a los resultados electroencefalográficos fueron obtenidos a través de diversas fuentes: cada familia remitió todos los informes EEG, así como los trazados disponibles. Además, se solicitó al Neuropediatra de cada niño que remitiera igualmente informes y trazados EEG disponibles por vía email y codificando la identidad de los pacientes. Todos éstos trazados e informes fueron analizados por un mismo neurofisiólogo (Dr. Santoveña, del Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo)

Los datos referentes a la alteración genética subyacente en cada paciente, se obtuvieron gracias a la colaboración del INGEMM, en el Hospital de la Paz, donde los Dres Nevado y Lapunzina realizan estudio colaborador también con la AESWH, por la que se ofertó realizar un CGH-array a todos los pacientes de la Asociación. El tamaño de la deleción presente en cada paciente se relacionó con diferentes aspectos clínicos del síndrome. Igualmente se determinó si los genes LETM1, CTBP1, CPLX2 y PIGG se encuentran o no afectados en cada paciente. Esta información se comparó con aspectos referentes a la epilepsia.

3.3. Recogida y codificación de datos:

Los datos recogidos mediante formularios e informes médicos, fueron introducidos en una base de datos de manera anónima, de manera que sólo resultaron identificables por un número de registro que sólo era conocido por el investigador principal, que ha custodiado la clave de identificación de forma segura.

Se registramos, codificamos, analizamos de manera descriptiva los siguientes datos (información recogida a través de formularios incluidos en Adendum 3-4):

3.3.1. Datos demográficos y generales

Codificación (número), fecha de Nacimiento, lugar de residencia, sexo, edad al diagnóstico, edad gestacional, existencia de CIR, somatometría al nacimiento. Se inquirió específicamente a los padres si habían apreciado algo anómalo en su hijo antes de que cualquier médico les advirtiera sobre la existencia de un problema de salud en su hijo, así como si alguno de los progenitores tuvo que dejar su trabajo para encargarse del cuidado del niño.

3.3.2. Características clínicas

Se preguntó a cada familia a través del formulario correspondiente sobre la existencia de las principales características descritas en el síndrome y en caso de existir, se corroboraron tales datos con informes médicos específicos. Las manifestaciones clínicas por las que preguntamos específicamente fueron:

- Problemas para el crecimiento y ganancia ponderal (sólo en el caso de que los niños precisen o hubieran precisado suplementos o fórmulas hipercalóricas o precisen o hayan precisado sonda nasogástrica para conseguir una ingesta calórica adecuada). Preguntamos también específicamente si el niño es o fue portador de gastrostomía.
- Patología oftalmológica (desde cataratas o alteraciones retinianas hasta estrabismo, defectos de refracción o defectos de drenaje del conducto lacrimonasal)

- Patología otorrinolaringológica: incluimos aquí la existencia de hipoacusia y de defectos de línea media (paladar hendido, labio leporino)
- Patología cardiológica: existencia de anomalías cardíacas estructurales de diferente gravedad (desde comunicaciones interauriculares de pequeño tamaño a otras con mayor repercusión o insuficiencias o estenosis valvulares)
- Patología nefrourológica: existencia de dilataciones pielocaliciales de cierta entidad, reflujo vesicoureteral de diferente grado, criptorquidia o hipospadias.
- Mayor susceptibilidad a infecciones: sobre todo en la esfera otorrinolaringológica o respiratoria.
- Epilepsia, como se detalla más abajo.
- Malformaciones congénitas del SNC: se recogió si el paciente tenía o no realizada una resonancia magnética craneal (RM craneal) y el resultado de la misma.

3.3.3. Nivel de desarrollo psicomotor

A través de uno de los formularios (Adendum 4) se evaluó la existencia o ausencia de ítems básicos del desarrollo psicomotor como son: sostén cefálico, capacidad para mantenerse en sedestación, capacidad para conseguir sedestación de manera autónoma (sedestación activa), existencia de deambulación con apoyos, existencia de deambulación libre, capacidad para comer sin ayuda, existencia de control de esfínteres, interés por el entorno, capacidad de comunicación no verbal, emisión de palabras sueltas y capacidad para emitir frases cortas. Se recogieron esos ítems del desarrollo en base a los que resultan más relevantes en las diversas escalas de neurodesarrollo empleadas en Neuropediatría (Haizea-LLevant, Denver..)

En la tabla adjunta (Tabla 2) se detallan los diferentes ítems del neurodesarrollo valorados en cada paciente y el modo de calificación del retraso (moderado o grave), teniendo en cuenta siempre la edad de cada paciente en el momento de la recogida de datos. Los resultados para cada paciente se mostrarán posteriormente, en el apartado de Resultados (Tabla 5)

Items del Desarrollo psicomotor recogidos en ID paciente:
cada uno de los pacientes

Fecha de nacimiento:

1. Sostén cefálico
2. Sedestación pasiva (mantenerse en sedestación una vez colocado en ésta postura)
3. Sedestación activa (ser capaz de pasar sin ayuda de decúbito a sedestación)
4. Deambulación con apoyo (conseguida marcha, pero con uno o dos apoyos, es decir cogidos de una mano, de las dos o mediante empleo de bastones)
5. Deambulación libre (conseguida marcha autónoma sin ningún tipo de soporte)
6. Alimentación autónoma (capacidad para comer sin ayuda)
7. Control de esfínteres (capacidad de controlar esfínteres durante el día fundamentalmente)
8. Interés por el entorno (valorar si el niño muestra interés por personas u objetos de su entorno)
9. Capacidad de comunicación no verbal (describir si el niño es capaz de comunicarse por métodos de comunicación aumentativa, no verbales, como el lenguaje por gestos, el uso de pictogramas..)
10. Capacidad de comunicación mediante palabras sueltas (sin llegar a configurarse frases)
11. Capacidad de comunicación mediante frases cortas

Método de evaluación del grado de retraso psicomotor:

- ✓ Los ítems 1 al 6 los consideramos más característicos del desarrollo motor
- ✓ Los ítems 7 a 11 los consideramos más característicos del desarrollo cognitivo
- ✓ Cada paciente obtendrá una puntuación en cada categoría (motor y cognitivo), considerándose la puntuación máxima el obtener 6 puntos sobre 6 en los ítems motores y 5 sobre 5 en los cognitivos
- ✓ La calificación final en el grupo de retraso psicomotor grave o leve dependerá del número de ítems superados en cada caso en función de la edad.
- ✓ En líneas generales, cuando un paciente supera menos de la mitad de los ítems considerados normales para su edad, se clasifica como de afectación grave. Cada caso se valora en función de la edad

Tabla 2. Ítems del Desarrollo psicomotor recogidos en cada uno de los pacientes. Mostramos los ítems del neurodesarrollo que se han valorado para cada paciente de la muestra, así como el método de evaluación empleado para definir en cada paciente, si presenta un retraso psicomotor moderado o grave, en el momento de la realización del trabajo.

Los datos sobre el neurodesarrollo recogidos, junto con la información procedente de informes médicos (de neuropediatría, rehabilitación y otros profesionales), remitidos por las familias de cada uno de los niños, se analizaron para cada paciente en función de su edad cronológica para finalmente clasificar a cada uno de ellos en:

Retraso del desarrollo psicomotor

- Con afectación moderada (alcanza al menos la mitad de los ítems psicomotores esperados para su edad)
- Con afectación grave (alcanza menos de la mitad de los ítems psicomotores esperados para su edad)

Se decidió no codificar un tercer grupo de afectación “leve” por dos motivos: el primero es que ninguno de los pacientes de la muestra presenta una afectación que, en nuestra opinión pueda considerarse leve o mínima, ya que en ningún caso la capacidad intelectual ha permitido una escolarización estándar, sin apoyos. Además, en base al tamaño de la muestra pareció necesario intentar conseguir grupos lo más homogéneos posibles en cuanto al número de individuos incluidos.

3.3.4. Epilepsia

Para estudiar las características de la epilepsia en los pacientes de la muestra, por un lado se elaboró un formulario específico (Adendum 4) y por otro se solicitó a padres y Neuropediatra de cada paciente, informes médicos y electroencefalogramas.

Se recogieron las siguientes variables: edad de debut de la epilepsia, existencia de crisis febriles (sí o no), crisis fuera de contexto febril, tipo o tipos de crisis que han aparecido, existencia de estatus epilépticos (sí o no) y número de los mismos. Fármacos empleados para el control de crisis (número total de fármacos ensayados hasta conseguir control de las mismas, tipo de fármacos empleados y su respuesta ante las crisis, existencia de monoterapia en el momento actual..) y grado de control de crisis (codificando en 5 categorías en función del tiempo transcurrido desde la última crisis, desde la categoría 5 que correspondería a un paciente que lleva más de dos años sin sufrir crisis, hasta la categoría 1 que correspondería a un paciente que ha tenido su última crisis hace menos de un mes, tal y como aparece en el Formulario de epilepsia, en el Adendum 4)

3.3.5. Trazados electroencefalográficos (EEG)

Una vez recogidos, fueron valorados por un único neurofisiólogo (Dr. Santoveña, del Hospital Universitario Central de Asturias), con el fin de poder identificar la existencia o no de un patrón EEG común y la variación del EEG con la edad en los casos que fuera posible. Se solicitó a padres y Neuropediatras que remitieran tanto informes de EEG como los propios trazados en sí, en formato digital o papel. Los video-EEG se realizaron con el Sistema Internacional 10/20. En el caso de los EEG realizados en nuestro Centro, con electroencefalógrafos Nihon Kohden Neurofax® y gorros de electrodos Electro-Cap International®, Inc, Eaton, OH, USA.

3.3.6. Genética

Se recogieron los resultados de estudio genético por CGH-array en cada paciente (SNP array cytoSNP 850 K, de 850000 sondas), describiéndose el tamaño y tipo de alteración genética presente: delección aislada o asociada a otra alteración como duplicación; tamaño de la delección y duplicación si existiese y localización de las mismas. Además se recogió en cada paciente la pérdida de los genes considerados como candidatos para la epilepsia (LETM1, CPLX1, CTBP1 y PIGG).

Toda ésta información nos fue facilitada por el Dr. Nevado, Responsable Área de Genómica Estructural y Funcional del INGEMM -Instituto de Genética Médica y Molecular/Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ- Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz. Los pacientes de la AESWH realizaron estudio CGHArray en dicho centro, mediante muestra de saliva (la minoría) o sangre obtenida por venopunción, previo consentimiento informado por padres o tutores legales. En el caso de que algún paciente de la muestra ya tuviera realizado el estudio genético mediante CGH-array, se recogieron los informes correspondientes con los resultados.

En función del tamaño de la delección, cada paciente quedó incluido en una de las tres siguientes categorías:

- Tamaño delección pequeño (menor de 3,5 Mb)
- Tamaño delección moderado (entre 3,5 y 9,5 Mb)
- Tamaño delección grande (> 9,5 Mb)

El establecimiento de éstas tres categorías se fundamentó en los estudios publicados referentes a correlación fenotipo-genotipo en pacientes con SWH⁶⁸. También influyó en el establecimiento de las categorías, el hacerlo de manera que pudiéramos obtener los grupo más homogéneos posibles para realizar comparaciones entre los mismos en la fase de análisis y comparación de datos.

3.4. Análisis estadístico

Se buscó la posible existencia de relación estadísticamente significativa entre:

3.4.1. Presentar diferentes manifestaciones clínicas frente a presentar delección aislada, o bien duplicación añadida a la delección.

Dado que, tal y como se describe en la literatura, un elevado porcentaje de pacientes con SWH muestran, además de la conocida delección, la presencia de duplicaciones a otros niveles, se decidió estudiar si la presencia de las mismas podría afectar o no al fenotipo.

Los estudios más amplios publicados sobre el síndrome, fundamentados en los hallazgos clínicos, no segregan a los pacientes a la hora del análisis en función de si presentan o no duplicaciones añadidas a la delección, asumiéndose que es la delección la que condiciona la clínica fundamental del cuadro^{6,10,21,22}. Por otro lado, trabajos dirigidos al estudio de la función de los diferentes genes delecionados en el síndrome, sí hacen tal diferenciación, con objeto de acotar de manera óptima la función de cada gen perdido en los pacientes³¹. En el presente trabajo se planteó la necesidad de comprobar si la duplicación añadida a la delección podría influir en la presencia de las diferentes variables estudiadas.

3.4.2. Grado de retraso psicomotor (moderado o grave) en relación con las siguientes variables: presencia o ausencia de estatus epilépticos y el número de los mismos, la presencia de epilepsia y de crisis sólo en contexto febril, el tamaño de la deleción, el número de FAES ensayados para el control de crisis, la edad de debut de la epilepsia.

3.4.3. Grado de control de crisis, que fue codificado en cinco categorías, (de modo que 1 que corresponde a pacientes que llevan menos de un mes sin crisis hasta el 5, que corresponde a pacientes que llevan dos años o más libres de crisis) con diversas variables independientes como: la edad actual, edad al diagnóstico, número de FAES recibidos, edad de inicio de la epilepsia y el tiempo de evolución de la epilepsia. Se comprobó la posible existencia de diferencias significativas mediante el Test de Mann Whitney, dado el tamaño muestral.

De la misma manera también se buscó la posible existencia de una relación estadísticamente significativa entre el grado de control de crisis y la existencia de crisis sólo en contexto febril, presencia de estatus o tipo de crisis epiléptica.

3.4.4 Método de análisis estadístico

Una vez recogidos y codificados todos éstos datos, se procedió a su análisis estadístico empleando el programa SPSS V 14 (SPSS Inc, Chicago, IL, EEUU).[®], gracias a la colaboración del Dr. J.J Granizo (Responsable de la Unidad de Medicina Preventiva en el Hospital Universitario Infanta Cristina, Madrid).

Para la estadística descriptiva se emplearon los estadísticos habituales de media y desviación típica, añadiendo en ocasiones mediana y recorrido intercuartilico cuando se estimó necesario. Las variables cualitativas se describieron mediante porcentajes.

La estadística comparativa se realizó empleando test de la chi cuadrado para variables cualitativas y test de Mann Whitney para las variables cuantitativas.

Por otro lado, a la hora de estudiar qué características se encuentran presentes en los pacientes con SWH, en función de que presenten una delección aislada o asociada a una duplicación en otra localización, desde un punto de vista estadístico se planteó hacer un modelo de regresión que describiera la relación entre una o varias variables predictoras (x) y una variable respuesta (y), mediante una función matemática. Dado que la variable principal “y” (delección) es continua se aplicó un modelo de regresión lineal múltiple (ya que existen múltiples x, que serían las diferentes manifestaciones clínicas). Del mismo modo se actuó en el grupo de pacientes con duplicación (variable principal “y” sería duplicación)

Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando sus niveles de significación presentaron valores de $p < 0.05$.

Posteriormente se compararon los resultados con lo publicado hasta la fecha

4. RESULTADOS

- 4.1. Características de la muestra.
 - 4.1.1. Descripción general de la muestra, características clínicas. Estadísticos descriptivos
 - 4.1.2. La epilepsia en los pacientes de la muestra
 - 4.1.3. Resultados de los estudios genéticos mediante CGH-Array
- 4.2. Comparación entre variables
 - 4.2.1. Grado de control de crisis y distintas variables
 - 4.2.2. Grado de retraso psicomotor y distintas variables

4. RESULTADOS

4.1. Características generales de la muestra. Estadísticos descriptivos

Se contactó con un total de 40 familias con un hijo con SWH. De esas 40 familias, se obtuvo el consentimiento informado y la información de sus historias clínicas médicas en 38 casos. Las dos familias no incluidas lo fueron por remitir información incompleta y fuera del plazo determinado para la recogida de datos.

4.1.1. Descripción general de la muestra, características clínicas:

Los pacientes de la muestra presentan una edad media a la finalización del proceso de recogida de datos de 8,3 años (DT:6,2), resultando de sexo femenino en el 68% de los casos.

La edad gestacional media fue de 36 semanas, presentando todos los niños salvo uno un retraso del crecimiento intrauterino (CIR), con un peso medio al nacimiento de 1832 gr, situándose en la inmensa mayoría en percentiles bajos para su edad gestacional (Figura 11). El único niño de la muestra que no presentó un CIR y que superó los 3kg al nacimiento (peso RN 3200 gr), resultó ser una niña en la que no se encontró deleciónado el gen WHSCH1 (sólo dos pacientes en la muestra no tienen deleciónado éste gen, la paciente que hemos mencionado y otra con un peso al nacimiento de 2600 gr, por encima de la media y el segundo mayor peso de la muestra).

La edad media al diagnóstico resultó de casi dos años, con una mediana de 10 meses. En el 74% de los casos los padres habían apreciado una anomalía en el niño previamente al diagnóstico. Después del diagnóstico, en el 58,8% de los casos uno de los progenitores tuvieron que dejar su trabajo para encargarse del cuidado del niño. El rango de cirugías sufridas por paciente hasta el momento de la recogida de fue de 0 a 6.

En el momento de la recogida de datos, tenían realizada RM craneal el 76% de los pacientes, encontrándose en ésta alguna alteración en casi la mitad de los casos (48%)

Bajo éstas líneas se muestran los resultados obtenidos sobre las características generales de la muestra y las manifestaciones clínicas más relevantes, resumidos en las Tablas 3 y 4. A continuación de las tablas, se muestra la Figura 11, referente al mencionado bajo peso para la edad gestacional en cada uno de los pacientes de la muestra.

Descripción de la muestra. Variables cuantitativas	N	Media (dt)	Mediana (P25-P75)	Rango
Edad cumplida en el momento del estudio (años)	38	8,3 (6,2)	7,0 (4,5 – 11,1)	0,97 – 36,1 (de 0 a 36 años)
Edad al diagnóstico (meses)	38	22,5 (28,5)	10 (1,8.-32,3)	0,08-120
Peso RN (gr)	37	1832 (497)	1849 (1515-2142)	800-3200
Longitud RN (cm)	26	43,5 (3,7)	44 (42-45,3)	34-51
Perímetro cefálico (cm)	34	30,4 (3,3)	31 (29-32)	21-36
Semanas de gestación (semanas)	36	36,0 (2,3)	36 (35- 37,8)	30-41
Edad inicio epilepsia (meses)	33	10,4 (5,3)	11 (6 – 12,5)	1-24
Nº de status (si es epiléptico con status)	18	5,7 (7.4)	2 (1- 8.3)	1-30
Nº de FAES probados	33	2,4 (1,7)	2 (1-4)	0-6
Nº máximo de FAES simultáneos	32	1,84 (1,08)	2 (1-2,75)	0-5
Nº cirugías	39	1,05 (1,13)	1 (0-2)	0-6
Tamaño de delección (Mb)	35	6,57 (5,02)	4,10 (2,74-9,65)	0,32-22,9

Tabla 3. Descripción de la muestra. Variables cuantitativas. Las variables referentes a epilepsia se han calculado en base al número total de pacientes epilépticos de la muestra (33 pacientes) *FAES: fármacos antiepilépticos; gr: gramo; Mb: megabases; N: número de individuos; Nº: número; RN: recién nacido.*

Descripción de la muestra. Variables cualitativas (n = número de casos en los que se dispone de la información)	SI % (n: número de casos)	NO % (n: número de casos)
¿Los padres habían notado algo antes de que les informaran sobre algún problema de origen genético en el niño? (n=38)	73,7% (n=28)	26,3 % (n=10)
CIR (n=36)	97,2% (n= 35)	2,8% (n=1)
Epilepsia (n=38)	86.7% (n=33)	13.1% (n=5)
RM craneal realizada	76,3% (n= 29)	23,7% (n=9)
Detección de alteraciones en pacientes en los que se realizó RM craneal (total de 29 pacientes)	48,3% (n= 14)	51,7% (n= 15)
Algún progenitor tuvo que dejar su trabajo (n= 34)	58,8% (n=20)	41,2% (n=14)
Otras variables cualitativas		
Retraso psicomotor Moderado: 63,15% (n= 24) Grave: 36,84% (n=14)		
Sexo (n=38) Femenino: 68,4% (n= 26) Masculino: 31,6% (n=12)		

Tabla 4. Descripción de la muestra. Variables cualitativas.

CIR: retraso del crecimiento intrauterino; RM: resonancia magnética

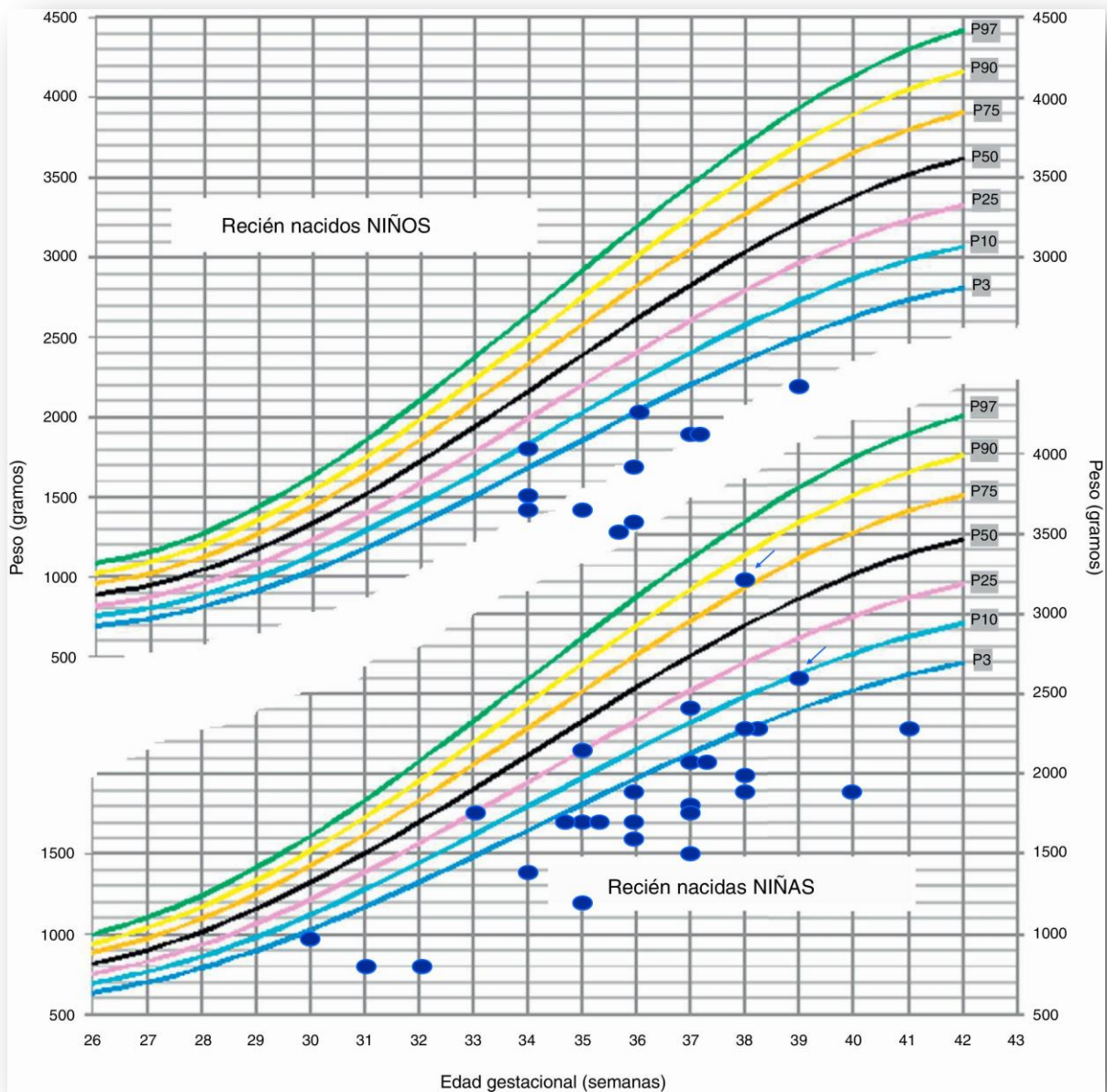


Figura 11. Peso en función de la edad gestacional. Gráficas de peso al nacimiento en relación con la edad gestacional para ambos sexos. Los puntos azules representan a cada uno de los pacientes de la muestra. Como se puede apreciar, tanto en los varones como en las hembras, el peso al nacimiento se encuentra en percentiles anormalmente bajos para su edad gestacional. La tendencia en la muestra es la presencia de partos pretérmino.

Sobre el fenotipo característico, señalar que todos los pacientes de la muestra presentan, en mayor o menor medida los rasgos faciales que se describen clásicamente en el síndrome. Las familias aportaron, a través de la AESWH, diferentes fotografías que se adjuntan a continuación, en las Figuras 12.1 a 12.3



Figura 12.1. Fenotipo de algunos de los pacientes de la muestra con SWH. Las dos fotografías superiores izquierdas corresponden a la misma paciente, a distintas edades



Figura 12.2. Fenotipo de algunos de los pacientes de la muestra con SWH



Figura 12.1. Fenotipo de algunos de los pacientes de la muestra con SWH. Pacientes de distintas edades

La localidad de residencia de cada paciente y los principales Hospitales colaboradores con el envío de información para la realización del estudio aparecen en la Figura 13, bajo éstas líneas.

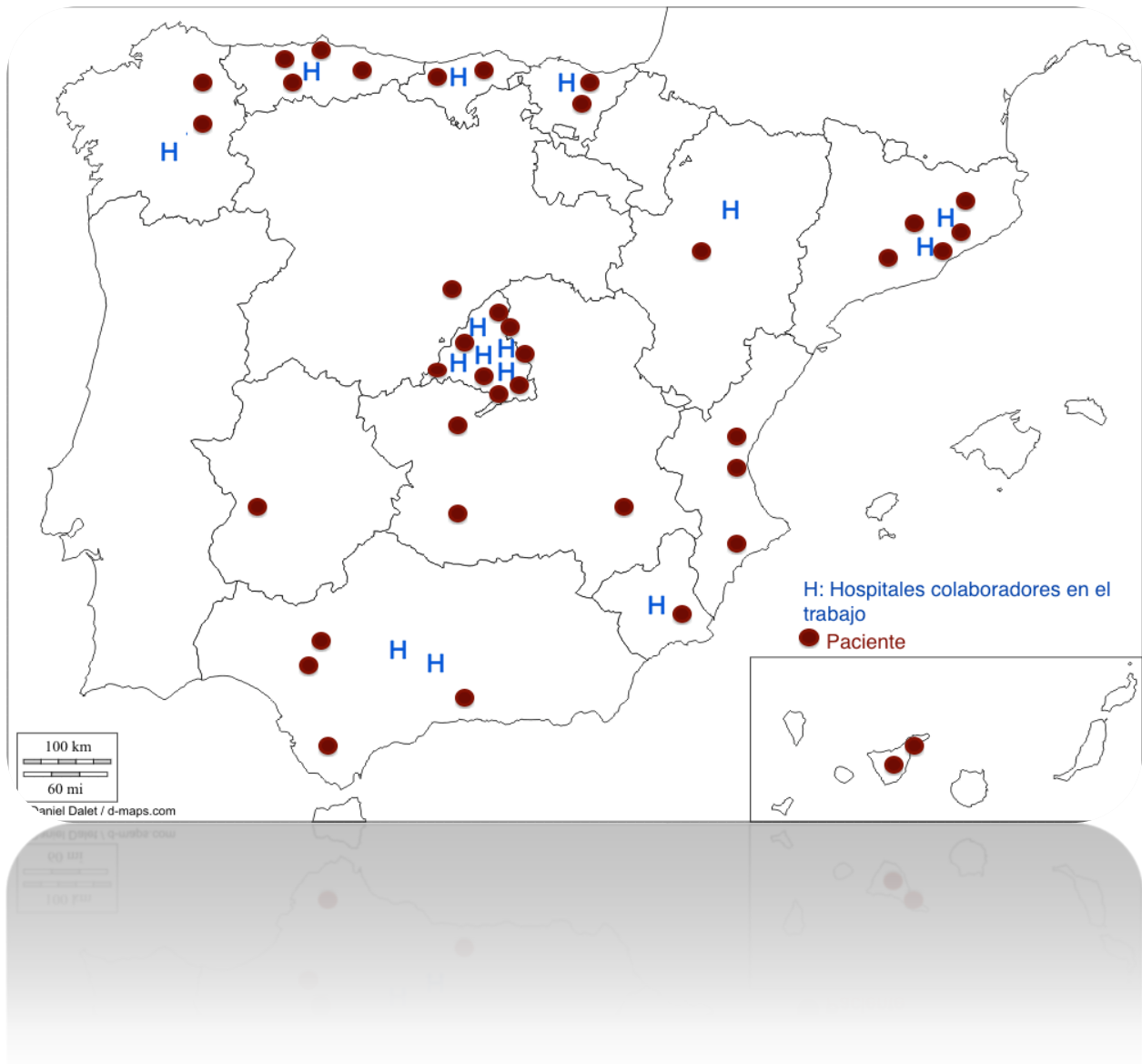


Figura13. Representación geográfica del origen de la información recogida. Los puntos rojos representan las provincias a las que pertenecen cada uno de los pacientes que participó en el estudio. Las letras “H”, en color azul, representan los Hospitales de referencia de los pacientes que colaboraron mediante envío de información.

En cuanto a las **características clínicas**, todos presentan un retraso psicomotor que hemos calificado como moderado (en el 63% de los casos) o grave (en el 37%), en función de su edad cronológica actual, tal y como se aprecia en la Tabla 5. En cuanto a algunos hitos concretos del desarrollo psicomotor, podemos afirmar que:

- El 45,94% de los pacientes de la muestra presentan una capacidad de deambulación independiente, en un rango de edades comprendidas entre 3,76 y 15,81 años (no incluimos en el rango de edad a una paciente, la única mayor de 15 años de la muestra y que cuenta con 36 años en el momento actual). El 13,16 % consiguen la deambulación con algún apoyo.
- Sobre el control de esfínteres, un 35,13% de los pacientes de la muestra lo han conseguido, en un rango de edad similar al previo.
- Un 32,43% de los niños estudiados presentan capacidad para comer sin ayuda. Éste grupo tienen en el momento actual una edad media de 11 años (no incluido en el cálculo de la misma la paciente de 36 años antes comentada, que también es capaz de comer sin ayuda)
- En cuanto a los aspectos comunicativos, los padres o cuidadores principales afirman que hasta el 94,59% de los niños de la muestra muestran interés por el entorno que les rodea, consiguiendo el 64,86% comunicarse por lo menos parcialmente por algún método de comunicación aumentativa (incluidos aquí desde gestos/lenguaje bimodal hasta pictogramas). Menos de la mitad de los pacientes de la muestra (45,95%) consigue comunicación verbal mediante palabras sueltas y consiguen realizarlo mediante frases cortas un 27,02% (rango de edad para ello que abarca desde 7,5 hasta 15 años, además de la paciente de 36 años)

En la siguiente tabla se representa, para cada paciente, cada caso el hito del desarrollo psicomotor conseguido, teniendo en cuenta su edad. En base a ello calificamos cada paciente como de presentar un retraso del neurodesarrollo moderado o severo. La categoría de leve no fue considerada habida cuenta de que ninguno de los pacientes de la muestra recibe una escolarización estándar. No obstante hay un pequeño grupo que consigue todos los hitos mínimos básicos analizados, pero todos ellos superan los 8 años de edad. (Tabla 5)

ID PAC IEN TE	Edad actual*	Sostén cefálico	Sedestación pasiva	Sedestacion activa	Deambulaci3n con apoyo	Deambulaci3n libre	Comer sin ayuda	Control de esfínteres	Interés por el entorno	Comunicaci3n no verbal (pictogramas, gestos)	Comunicaci3n por palabras simples	Comunicaci3n por frases cortas	Número de ítems presentes a nivel motor (de un total de 6) y a nivel cognitivo (de un total de 5)	Clasificaci3n global del retraso
1	8,63	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(2/6; 0/5)	Grave
2	13,29	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	(4/6; 3/5)	Moderado
3	3,76	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	(5/6; 2/5)	Grave
4	4,4	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	(2/6; 1/5)	Grave
5	16,01	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	(0/6; 3/5)	Grave
6	8,95	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(6/6; 5/5)	Moderado
7	12,72	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(6/6; 5/5)	Moderado
8	4,51	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	(0/6; 1/5)	Grave**
9	10,3	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	(1/6; 1/5)	Grave
10	4,09	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	(2/6; 2/5)	Grave
11	4,82	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	(5/6; 3/5)	Moderado
12	10,95	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(6/6; 5/5)	Moderado
13	5,55	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	(5/6; 3/5)	Moderado
14	11,58	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(6/6; 5/5)	Moderado
15	7,75	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	(5/6; 2/5)	Grave
16	5,55	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	(2/6; 2/5)	Grave
17	11,67	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(6/6; 5/5)	Moderado
18	5,58	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	(4/6; 3/5)	Moderado
19	9,84	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	(5/6; 4/5)	Moderado
20	5,58	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	(0/6; 2/5)	Grave
21	5,29	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	(4/6; 1/5)	Grave
22	9,93	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	(4/6; 3/5)	Moderado
23	10,84	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	(5/6; 3/5)	Moderado
24	5,24	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	(2/6; 1/5)	Grave
25	6,5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	(6/6; 2/5)	Moderado
26	36,08	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	(6/6; 4/5)	Moderado
27	3,57	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	(4/6; 1/5)	Moderado
28	15,09	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(6/6; 5/5)	Moderado
29	8,48	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(6/6; 5/5)	Moderado
31	1,57	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	(2/6; 1/5)	Grave
32	5,32	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	(3/6; 3/5)	Moderado
33	2,74	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	(4/6; 2/5)	Moderado
35	1,65	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	(3/6; 2/5)	Moderado
36	1,23	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	(1/6; 1/5)	Moderado
37	0,97	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(0/6; 0/6)	Grave**
38	7,47	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(6/6; 5/5)	Moderado
39	15,81	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	(6/6; 3/5)	Moderado
40	12,13	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	(3/6; 2/5)	Grave

Tabla 5. Ítems del desarrollo psicomotor conseguidos para cada paciente de la muestra. Los encabezados de columna coloreados en verde corresponden a los ítems del desarrollo que valoran funciones fundamentalmente motoras. Las coloreadas en naranja son funciones que representan más el desarrollo cognitivo.

* Edad actual (calculada al momento de recogida de datos.
** Éxito. ID Paciente: número de identificación del paciente
Nota: Pacientes 27, 33, 35: calificados como moderados, aunque no cumplen muchos de los ítems, en parte por su corta edad

La mayoría de los individuos de la muestra padecen epilepsia (el 87%) o fallo de medro (86,8%), que junto con el retraso psicomotor (100%), constituyen las manifestaciones clínicas recogidas con mayor frecuencia. Otras patologías registradas fueron las de origen oftalmológico (71%), nefrourológico (60,5%), otorrinolaringológica (58%), procesos infecciosos de repetición (55%) y algún tipo de cardiopatía en el 47% de los casos. En la figura 14, que se muestra a continuación, se puede apreciar la frecuencia con que aparecen las diferentes manifestaciones clínicas de la muestra.

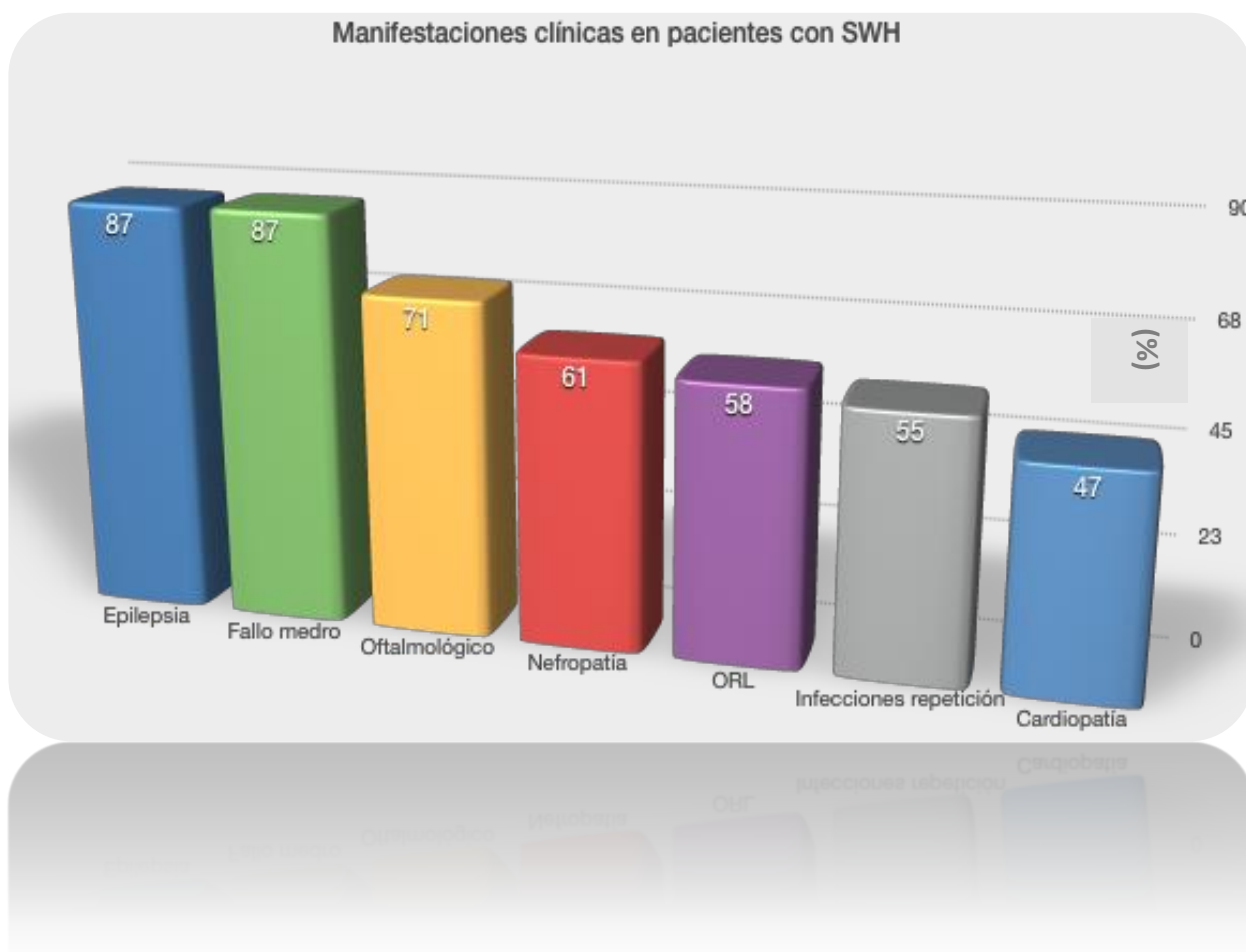


Figura 14. Principales manifestaciones clínicas recogidas en la muestra de pacientes con SWH en España. Los porcentajes en la gráfica se muestran con redondeo. Valores detallados en la Tabla 6, a continuación

Principales manifestaciones clínicas en los pacientes de la muestra (n=38)

	SI	NO
Epilepsia	86.8% (n=33)	13.2% (n= 5)
Fallo de medro	86,8% (n= 33)	13.1% (n= 5)
Patología oftalmológica	71,1% (n=27)	28,9% (n=11)
Patología nefrourológica	60,5% (n= 23)	39,5% (n=15)
Patología ORL	57,9% (n=22)	42,1% (n=16)
Infecciones repetición	55,3% (n =21)	44,7% (n=17)
Cardiopatías	47,4% (n= 18)	52,6% (n=20)

Tabla 6. Principales manifestaciones clínicas recogidas en la muestra de pacientes con SWH en España. Se detallan, con porcentajes y número total de casos, las diferentes patologías presentes en los pacientes de la muestra

ORL: otorrinolaringología

No se especificó el tipo concreto de afección oftalmológica, nefrourológica, otorrinolaringológica o cardiológica, sólo su presencia o ausencia. Se acordó así ya que éste no era uno de los objetivos del trabajo. No obstante, en los formularios las familias de manera habitual reflejaban comentarios donde describían la patología concreta del niño y los informes médicos remitidos las corroboraban, por lo que se ha podido obtener una idea global sobre las patologías que con más frecuencia presentan éstos niños:

- Patología oftalmológica: estrabismo, ausencia de drenaje de conducto lacrimonasal, errores de refracción moderados, coloboma
- Patología nefro-urológica: se detectan fundamentalmente reflujos vesicoureterales de diferente grado, así como hipospadias y criptorquidia
- Patología otorrinolaringológica: la hipoacusia está presente en un porcentaje elevado de pacientes, así como paladar hendido
- Cardiopatías: se identifican malformaciones congénitas del tipo comunicación interauricular o interventricular, así como ductus arterioso persistente.
- Infecciones de repetición: recogemos aquí si aparecen infecciones fundamentalmente respiratorias u otorrinolaringológicas con elevada frecuencia o si éstas son graves.

Otros datos: durante el periodo de diseño del estudio y recogida de datos se produjeron dos exitus, en ambos casos la edad de los niños era inferior a dos años, uno era de sexo femenino y otro masculino, ambos con tamaño grande de deleción. Uno de ellos presentaba epilepsia refractaria y ambos retraso psicomotor grave. El motivo último del éxitus en ambos casos fue infeccioso.

4.1.2. La epilepsia en los pacientes de la muestra.

4.1.2.1 Generalidades

La epilepsia esta presente en el 87% de los casos (33 de 38 pacientes). Se describe una edad media de aparición 10,4 meses (DT: 5,3), situándose el rango de edad de debut de la primera crisis entre el periodo neonatal y los 24 meses de vida. El 21% de los pacientes epilépticos debutaron antes de los seis meses, mientras que la mayoría de ellos (45,4%) lo hicieron entre los 6 y los 12 meses de vida. Un tercio de los niños tuvo el debut de su epilepsia entre los 12 y los 24 meses de vida, como queda reflejado en la Figura 15, a continuación:

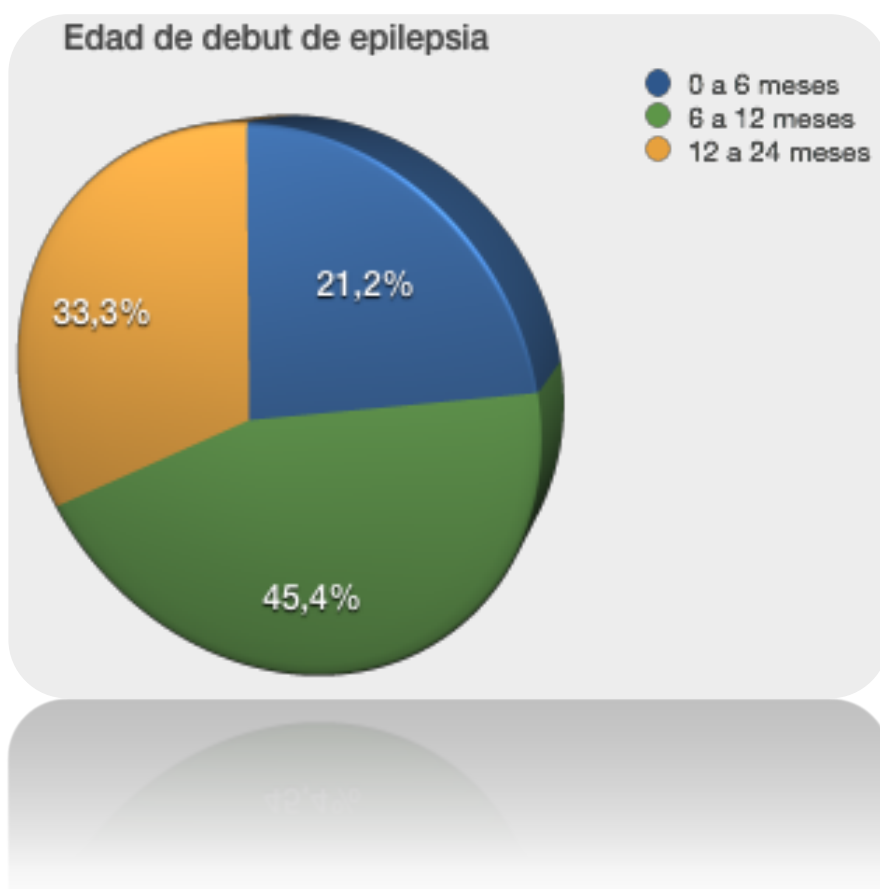


Figura 15. Edad de debut de la epilepsia. Representación gráfica de la edad de la primera crisis en los pacientes epilépticos de la muestra. En la leyenda aparecen los rangos de edad, por colores. La totalidad de los pacientes epilépticos de la muestra tuvieron su primera crisis antes de los dos años. Agrupándolos por edad, el 45% la presentan entre los 6 a 12 meses.

4.1.2.1. Características y tipos de crisis epilépticas

En la mayoría de los casos las crisis convulsivas aparecen en contexto de fiebre (90,9%), pero en el 60,6% de las ocasiones éstas aparecen también fuera de contexto febril.

Entre los pacientes epilépticos, más de la mitad de los niños (54,5%) presentaron algún estatus convulsivo (que precisó ingreso en UCIP o Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, en la mayoría de las ocasiones). El número medio de episodios de estatus en éste grupo de pacientes resultó de 5,7 (7,4 DT)

En la tabla que se incluye seguidamente (Tabla 7), se muestran de manera detallada éstas características sobre la epilepsia en los pacientes de la muestra.

Características de la epilepsia en los pacientes con SWH en España y epilepsia (n=33)		
	SI	NO
Crisis relacionadas con fiebre	90,9% (n= 30)	9,1% (n = 3)
Crisis Sin fiebre	60,6% (n= 20)	39,4% (n=13)
Etatus epiléptico	54,5% (n= 18)	45,5% (n=15)
Estatus que ha precisado UCIP (solo pacientes con estatus, n=18)	77,8% (n= 14)	22,2 % (n=4)
¿Toma FAES?	81.8% (n=27)	18.2% (n= 6)
¿Tratamiento en monoterapia?	51,9% (n=14)	48.1% (n= 13)

Tabla 7. Características de la epilepsia en los pacientes con SWH en España y epilepsia (n=33 pacientes). Las categorías crisis relacionadas con fiebre y crisis sin fiebre no son excluyentes, de modo que un paciente puede tener crisis en contexto de procesos febriles y también en momentos en los que no hay un proceso infeccioso concomitante. Fue considerado incluir como estatus epiléptico las crisis epilépticas con duración superior a 20 minutos, recogidas en informes médicos. Sobre el ítem: ¿Tratamiento en monoterapia?: esta pregunta hace referencia a que, si para el control de crisis epilépticas el niño sólo recibe un fármaco antiepiléptico.

FAES: Fármacos antiepilépticos; n: número de pacientes; UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

La mayoría de los pacientes presenta más de un tipo de crisis convulsiva, siendo las tonicoclónicas, las tónicas y las de ausencia las descritas con mayor frecuencia, como queda reflejado en la figura 16, que se muestra a continuación.

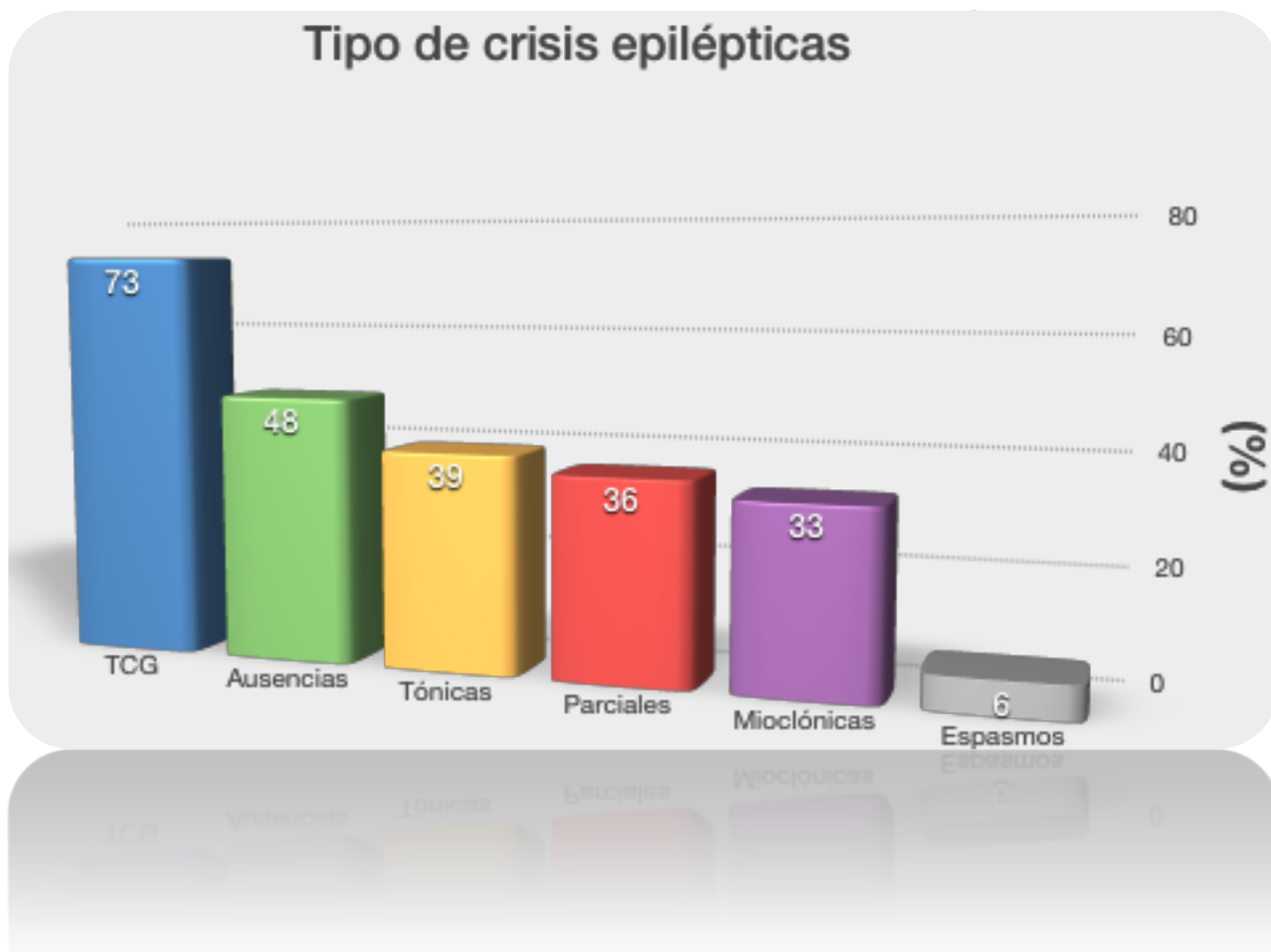


Figura 16. Tipos de crisis epilépticas en los pacientes de la muestra. Se representa mediante gráfico de barras el porcentaje de cada tipo de crisis epiléptica presente en los pacientes de la muestra. Muchos presentan más de un tipo de crisis, por lo que las categorías no son excluyentes. Los porcentajes se muestran en la gráfica con valores redondeados.

TCG: crisis de tipo tónico-clónica generalizada.

4.1.2.3. Tratamiento antiepiléptico

En el momento de la recogida de datos, tomaban algún tipo de FAE el 82% de los niños con epilepsia (Tabla 7). Un 12,5% no los tomaba en dicho momento, pero sí los había recibido temporalmente en el pasado. Sólo dos de los 33 pacientes epilépticos no tomaron ningún FAE como profiláctico de las crisis hasta el momento de la recogida de datos (porque las crisis resultaron autolimitadas, escasas y sólo en contexto febril.)

En cuanto al tipo de tratamiento antiepiléptico, se encuentran en monoterapia un 52% de los niños (Tabla 7), siendo el ácido valproico y el levetiracetam los fármacos más empleados. La Lamotrigina es el tercer FAE en frecuencia. Entre los pacientes que se encuentran en biterapia, la combinación de ácido valproico y levetiracetam resultó la más empleada.

Entre los fármacos probados y retirados por ineficacia o presencia de efectos adversos indeseables, aparecen en orden de frecuencia el ácido valproico, el levetiracetam y la lacosamida. La oxcarbacepina, tradicionalmente no recomendada en los pacientes afectados de SWH, se pautó en tres de los pacientes epilépticos de la muestra, resultando eficaz en uno de ellos.

La información sobre el tipo de fármacos antiepilépticos empleados aparece recogida con detalle en la tabla que sigue (Tabla 8). La tabla consta de dos partes, en la superior se recogen los fármacos que reciben los niños en el momento de la recogida de datos y en la inferior aparecen los fármacos que se ensayaron en los pacientes pero fueron retirados por ineficacia en el control de crisis o bien por presencia de efectos adversos indeseables o no tolerables.

FAES empleados en el tratamiento de la epilepsia en los pacientes de la muestra	
FAES que reciben los pacientes en el momento actual	
Valproico	60,6% (n=20)
Levetiracetam	42,4% (n= 14)
Lamotrigina	9,1% (n = 3)
Diacepam si fiebre	6,1% (n= 2)
Clobazepam	3,0% (n=1)
Oxcarbamepina	3,0% (n= 1)
Topiramato	3,0% (n= 1)
Etosuximida	3,0% (n= 1)
Otro FAE	6,1% (n= 2)
VPA+LEV	24,4% (n= 8)
FAES empleados y retirados (ineficacia o efectos adversos no tolerables)	
Lacosamida	18,2% (n= 6)
Valproico	18,2% (n= 6)
Levetiracetam	15,2% (n= 5)
Fenobarbital	15,2% (n= 5)
Vigabatrina	9,1% (n=3)
Etosuximida	9,1% (n= 3)
Clonacepam	9,1% (n= 3)
Oxcarbacepina	6,1% (n= 2)
Topiramato	6,1% (n= 2)
Fenitoína	6,1% (n= 2)
Otro FAE	3,0% (n= 1)

Tabla 8. FAES empleados para el tratamiento de la epilepsia en los pacientes de la muestra. FAES en el momento actual y FAES recibidos en el pasado y que fueron retirados (por ineffectividad o por efectos adversos no tolerables). Los resultados se expresan en porcentaje (respecto al total de pacientes epilépticos) y en número absoluto (n), para cada categoría. Muchos pacientes reciben más de un FAE simultáneamente, por lo que las categorías no son excluyentes.

FAE/S: fármaco/s antiepiléptico/s; n: número de pacientes

4.1.2.4. Grado de control de crisis

En el momento de recogida de los datos de la muestra, el 45% de los niños llevaban un periodo igual o superior a dos años libres de crisis. El 21% llevaban seis meses sin crisis y el 3% menos de un mes libre de crisis. En el gráfico de sectores que aparece a continuación, se exponen los porcentajes de pacientes en función del tiempo que llevan sin presentar crisis clínicas. Cada grupo, que aparece en diferentes colores en la gráfica, se codificó del 1 al 5 en la base de datos de modo que el número 1 corresponde a la categoría “Crisis mensuales” y el 5 a la categoría “Dos o más años libre de crisis”.



Figura 17. Control de crisis en la muestra de pacientes epilépticos con SWH. Porcentaje de pacientes (*) en función del periodo de tiempo que han permanecido libre de crisis en el momento de la recogida de datos.

(*) Porcentajes se muestran con redondeo en la gráfica.

4.1.2.5. Trazado EEG (electroencefalográfico)

Se recogieron informes de EEG, acompañados en su mayoría de una copia digitalizada del propio trazado EEG, un total de 23 de los 38 pacientes de la muestra. Cada caso fue numerado del 1 al 23. En la mayoría de los casos, se recogieron varios registros EEG para cada paciente, obtenidos a diferentes edades, analizándose un total de 112 trazados EEG.

Se muestran en la tabla que sigue (Tabla 9), los diferentes hallazgos de los trazados EEG recogidos dichos 23 pacientes, analizados por un mismo Neurofisiólogo. Se recogen para cada EEG, la edad del paciente en ese momento, el género, si presentó algún tipo de crisis epiléptica durante el transcurso de la prueba, cómo era el patrón basal del EEG (lentificado o normal), qué tipo de anomalías se recogen en el EEG y si durante la prueba el paciente se duerme de manera fisiológica (columna titulada como “sueño”). En todos los casos el paciente presenta epilepsia.

ID	Edad	Sexo	Crisis durante el registro	Patrón basal	EEG	Anormalidades EEG	Sueño
1	1a 9m	H	NO	Lentificación		Delta irregular posterior izq	Sí
	2a 1m	H	NO	Lentificación		No	Sí
	7a 11m	H	NO	Lentificación		Ondas agudas y puntas posteriores izq Generalización de dicha actividad en sueño	Sí
2	13a 10m	M	NO	Lentificación		OA-OL frontal en sueño	Sí
	14a 7m	M	NO	Lentificación		OA frontotemporales	Sí
	15a 10m	M	NO	Lentificación		Punta y PO parieto-temporo-occipital izq.	Sí
3	4	M	NO	Lentificación		NO	NO
4	19m	M	Sí oculocefalóginas	Lentificación		OL y PO generalizada	NO
	23m	M	Sí mioclonías EESS	Lentificación		OL y puntas generalizadas	Sí

	2a 6m	M	SÍ EESS	mioclonías	Lentificación	Puntas polipuntas generalizadas	y Sí
5	5m	M	NO		Lentificación	PO de predominio izq.	NO
	10m	M	NO		Lentificación	NO	NO
	2a	M	SÍ ausencias atípicas		Lentificación	PO y PPO	NO
	5a 9m	M	No		Lentificación	NO	NO
	6a 8m	M	NO		Lentificación	NO	NO
	9a 6m	M	NO		Lentificación	NO	NO
6	1m	M	NO		Normal	NO	NO
	1a 1m	M	NO		Lentificación	OA y OL parieto- temporal	SÍ
	1a 6m	M	NO		Lentificación	OA temporal dcha	NO
	4a 3m	M	NO		Lentificación	PO y PPO generalizada	NO
7	3a	M	NO		Normal	NO	NO
	8a	M	NO		Normal	NO	NO
	10a	M	NO		Normal	PO bifrontal	NO
8	15m	H	NO		Normal	OA y OL temporal	NO
	20m	H	NO		Normal	OA y OL centrotemporal	SÍ
9	4a	H	NO		Lentificación	OA y OL generalizada	SÍ
	5a	H	NO		Normal	NO	SÍ
10	10m	M	NO		Lentificación	OA y OL bilaterales, posteriores	NO
	3a	M	NO		Lentificación	OA y OL bioccipital	NO
11	17m	H	NO		Lentificación	OL posteriores	SÍ
	2a	H	NO		Lentificación	OA y OL posteriores	NO
	2a 6m	H	NO		Lentificación	PO posteriores	NO
12	1º	M	NO		Normal	NO	SÍ
	2º	M	NO		Normal	NO	SÍ

	3º	M	NO	Normal	NO	Sí
	4º	M	NO	Normal	NO	Sí
	5º	M	NO	Normal	NO	Sí
	6º	M	NO	Normal	NO	Sí
	7º	M	NO	Normal	NO	Sí
	8º	M	NO	Normal	NO	Sí
	9º	M	NO	Normal	PO y PPO temporal bilateral	Sí
	10º	M	NO	Normal	PO y PPO temporal bilateral	Sí
	11º	M	NO	Normal	PO y PPO temporal bilateral	Sí
	12º	M	NO	Normal	PO y PPO temporal bilateral	Sí
13	1a	M	NO	Normal	NO	NO
	2a	M	Sí mioclonías oculares y bucales	Lentificación	PO y PPO generalizada	NO
	5a	M	NO	Lentificación	PO bitemporal	NO
	6a	M	NO	Lentificación	PO multifocal	NO
14	4a	M	NO	Lentificación	NO	Sedación
15	8m	H	NO	Normal	PO rápida posterior	Sí
	1a	H	NO	Normal	PO rápida posterior	Sí
16	6a	H	NO	Lentificación	NO	NO
17	7m	M	NO	Lentificación	NO	NO
	7m	M	NO	Lentificación	NO	Sí
	8m	M	NO	Lentificación	NO	NO
18	2a	M	NO	Lentificación	OA y OL posterior	Sí
19	1a	M	NO	Lentificación	OL bilaterales	Sí
20	3 d	H	NO	Lentificación	NO	NO
	9 d	H	NO	Lentificación	NO	NO
	1a	H	NO	Lentificación	NO	NO
	14m	H	NO	Lentificación	NO	NO
	3a	H	NO	Lentificación	NO	NO
	5a	H	NO	Lentificación	Focos alternantes	NO
	6m					
	7a	H	NO	Lentificación	PO bilateral	NO
	9a	H	NO	Lentificación	NO	NO
	11a	H	NO	Lentificación	NO	NO (1)

	12a	H	NO	Lentificación	NO	Sí
21	20m	M	NO	Lentificación	OL posteriores	No
	20m	M	NO	Normal	NO	NO
	21m	M	NO	Lentificación	OL parieto-temporales	NO
	2a	M	NO	Lentificación	OL parieto-temporales	NO
	3a	M	NO	Lentificación	OL parieto-temporales	NO
	3a	M	NO	Lentificación	PO bilateral	Sí
	3a	M	NO	Lentificación	OL parieto-occipitales	Sí
	3a	M	NO	Lentificación	OL parieto-occipitales	NO
	4a	M	NO	Lentificación	OL parieto-temporales	NO
	5a	M	NO	Lentificación	OL parieto-temporales	NO
	5a	M	NO	Lentificación	OL parieto-temporales	Sí
	6a	M	NO	Lentificación	OL parieto-temporales	Sí
	7a	M	NO	Lentificación	PO rápida bilateral	Sí
	8a	M	NO	Lentificación	NO	NO
	8a	M	NO	Lentificación	NO	NO
	10a	M	NO	Lentificación	PO 3Hz	NO (2)
	10a	M	NO	Lentificación	PO	NO
11a	M	Sí Ausencias	Lentificación	PO 3 Hz	NO	
11a	M	NO	Normal	NO	NO	
22	44 d	M	NO	Normal	NO	NO
	4m	M	NO	Normal	NO	NO
	1a	M	NO	Lentificación	NO	NO
	15 m	M	NO	Lentificación	NO	NO
	16m	M	NO	Lentificación	NO	NO
	17m	M	NO	Lentificación	NO	NO
	3a	M	NO	Lentificación	NO	NO
	5a	M	NO	Normal	NO	NO
	6a	M	NO	Normal	NO	NO
8a	M	NO	Normal	NO	NO	
23	3m	M	NO	Normal	NO	NO

13m	M	NO	Lentificación	Puntas izquierdas	NO
2a	M	NO	Lentificación	PO 3 Hz	NO
2a	M	NO	Normal	NO	NO
2a	M	NO	Lentificación	PO dcha	NO
6m					
2a	M	NO	Lentificación	PO bilateral	NO
10m					
3a	M	NO	Lentificación	Puntas izqdas	NO
4a	M	NO	Lentificación	NO	NO
4a	M	NO	Lentificación	PO lenta	NO
4a	M	NO	Lentificación	PO lenta	NO (3)
4a	M	NO	Lentificación	PO lenta	NO
4a	M	NO	Lentificación	PO lenta	No (4)
10m					
6a	M	NO	Lentificación	PO lenta	NO

Tabla 9. Principales hallazgos en los registros electroencefalográficos de 23 pacientes con SWH.

ID: identificación del paciente; H: hombre; M: mujer; a: años; m: meses; d: días de vida; PO: punta-onda. PPO: polipunta-onda. OL: onda lenta. OA: onda aguda. Dcha: derecha; Izda/as: izquierda/s.

(1),(2),(3), (4): casos que se ilustran con imágenes de trazado EEG a continuación

A continuación, se muestran cuatro imágenes de registros EEG típicos en algunos de los pacientes de la muestra, de manera que quedan ilustradas algunos de los grafoelementos típicos de éstos pacientes. Enumeradas como Figura 18.1 hasta Figura 18.4, haciendo referencia a las llamadas que aparece en la Tabla previa [(1),(2),(3), (4)]

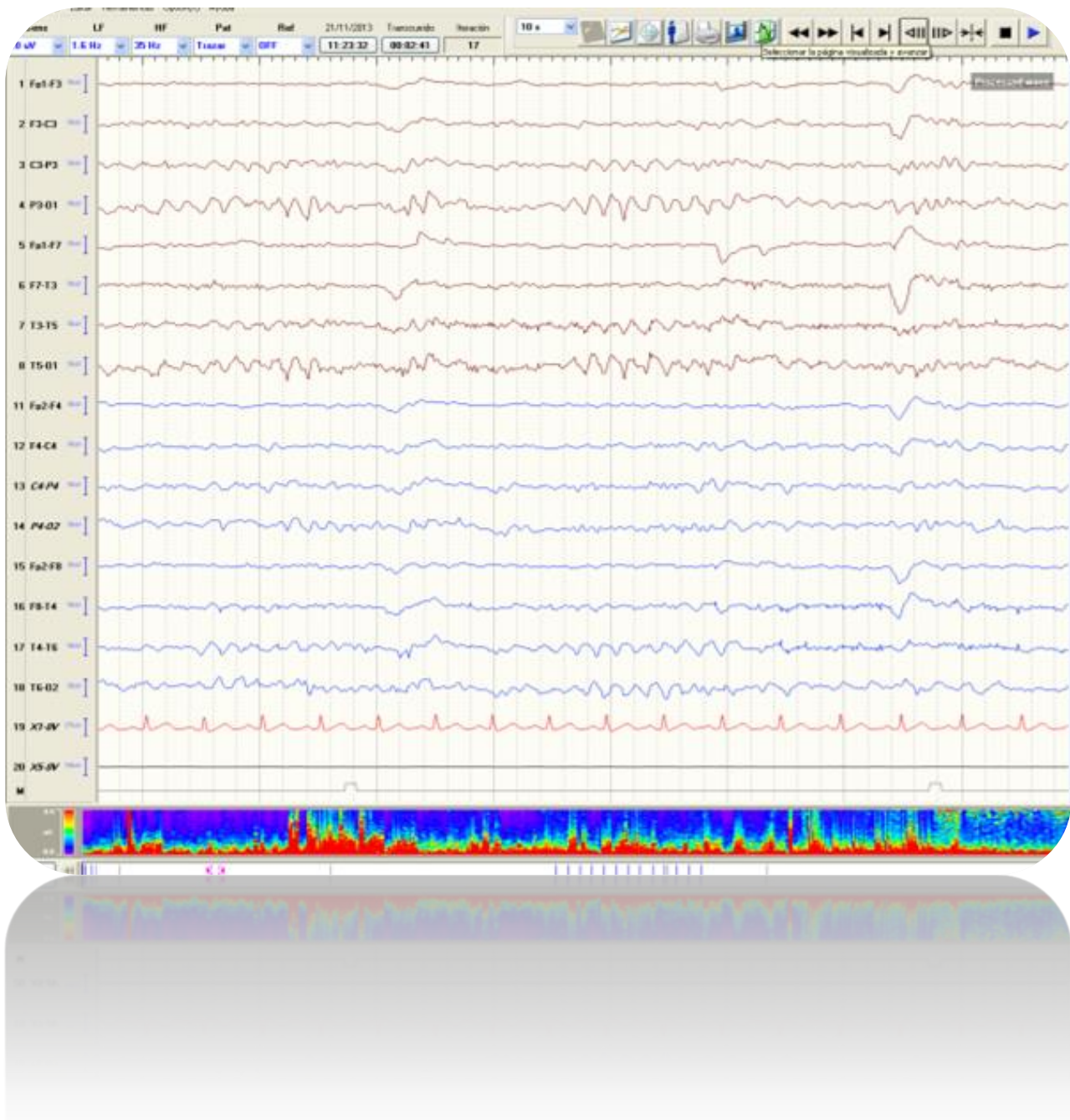


Figura 18.1. Imagen de trazado EEG correspondiente a paciente con ID 20 en la tabla 9. Lenificación de la actividad basal con trenes de ondas lentas posteriores añadidos.

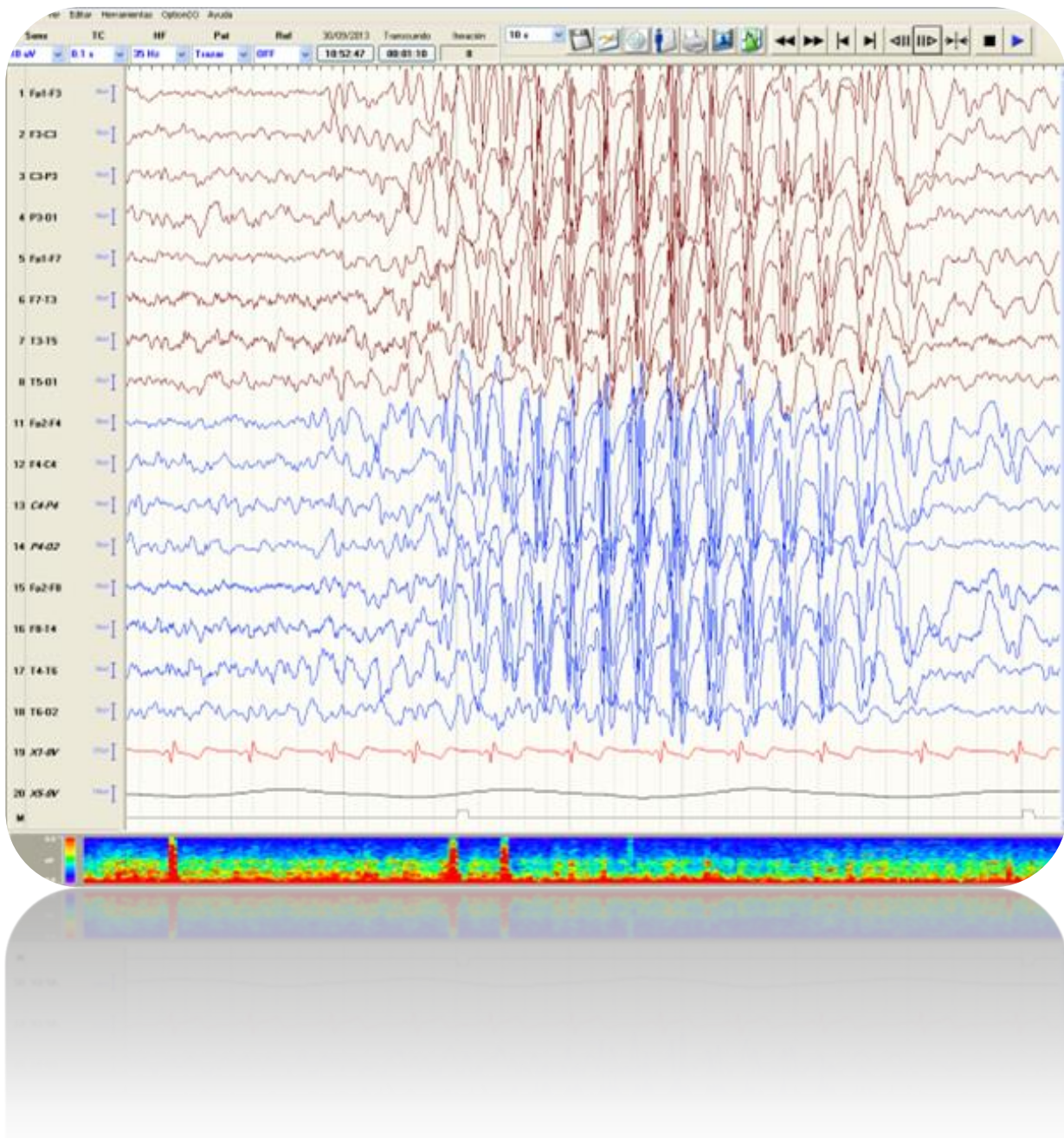


Figura 18.2. Imagen de trazado EEG correspondiente a paciente con ID 21 en la tabla 9. Complejos punta-onda generalizados a 3 Hz

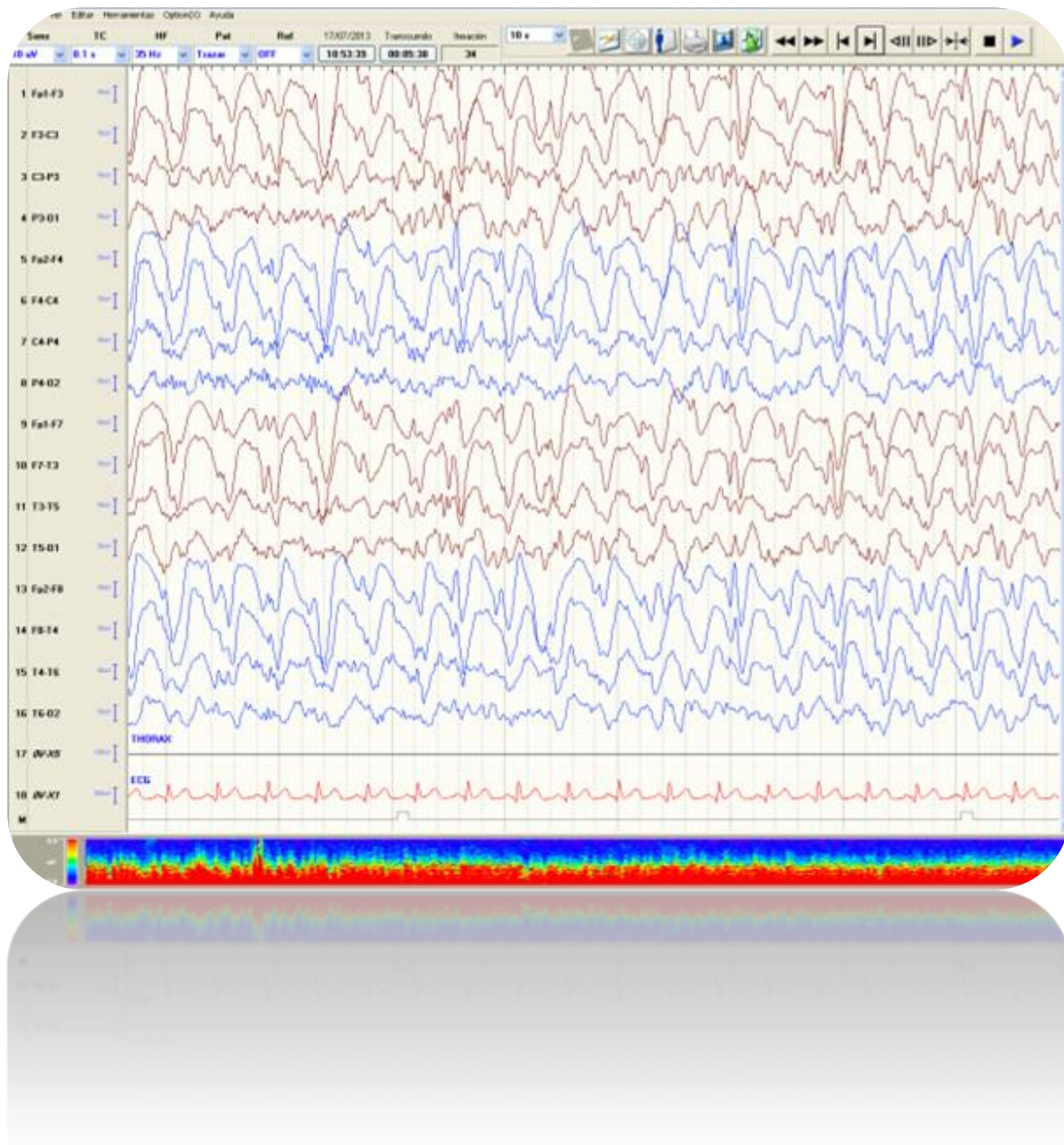


Figura 18.3. Imagen de trazado EEG correspondiente a paciente con ID 23 en la tabla 9. Complejos punta-onda lentos a 2-2,5 Hz degradados de predominio frontal y central sobre basal lentificada.

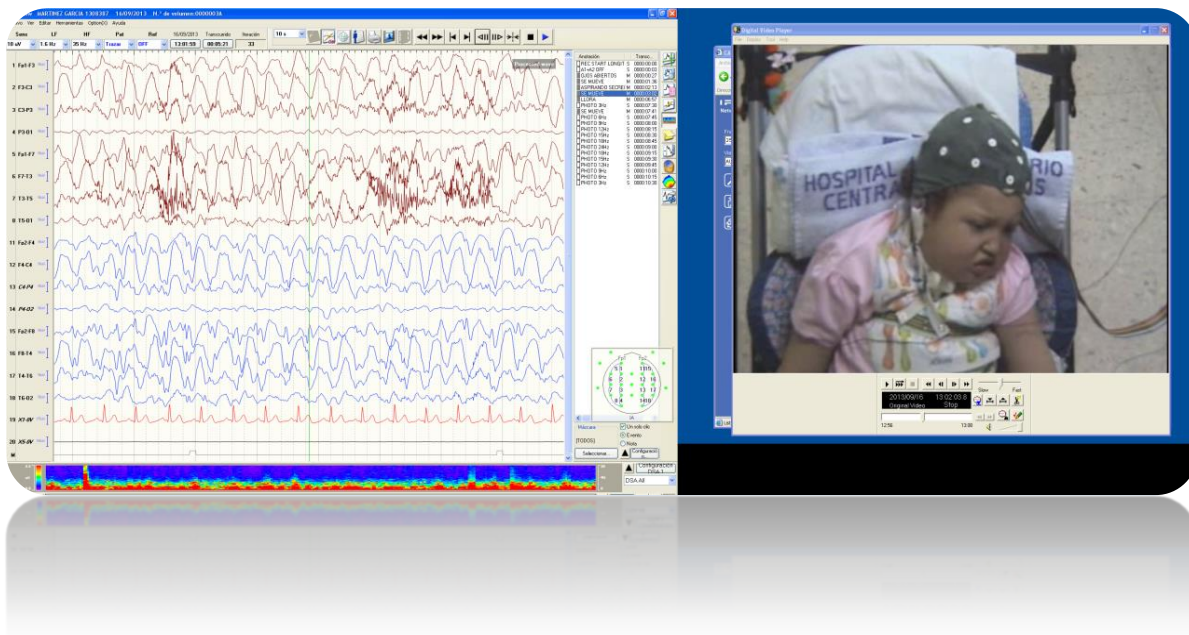


Figura 18.4. Imagen de trazado correspondiente a paciente con ID 23 en la tabla 9. Complejos punta-onda lentos a 2-2,5 Hz degradados de predominio frontal y central sobre basal lentificada (derecha). A la izquierda fotograma de la paciente simultáneo al registro EEG

De los 112 trazados EEG analizados, correspondientes a 23 pacientes de la muestra, a diferentes edades, se ha observado que:

- Ninguno de los casos presenta todos sus trazados EEG normales.
- Los 23 pacientes presentan epilepsia.
- Sólo 4 de los 23 pacientes muestran una actividad basal normal en todos sus trazados (17,3%). Todos éstos pacientes presentan un tamaño de delección pequeña y están calificados en el grupo de retraso del desarrollo psicomotor moderado (no grave).
- Hay 6 niños (26%) que han tenido en al menos un estudio pero no en todos actividad basal normal y 13 (56,5%) con lentificación de la actividad basal en todos los estudios.
- En cuanto a la actividad patológica, sólo 4 pacientes tuvieron todos sus estudios EEG sin patología concreta (17,3%). Cabe señalar que 3 de éstos 4 casos disponen de un único registro VEEG

- No hemos podido hallar una diferencia o patrón de cambio significativo entre el tipo de patrón EEG y la edad del paciente

La patología específica (las alteraciones en el trazado EEG consideradas como patológicas), sin tener en cuenta la actividad basal aparece resumida en la tabla 10, donde se aprecia que en el 56% de los trazados analizados se puede observar actividad patológica, fundamentalmente en forma de trenes de PO o bien de PO-PPO, OL y OA-OL.

Tipo de actividad patológica recogida en los trazados. Análisis de 112 EEGs correspondientes a 23 pacientes con SWH									
Total Video-EEGs analizados	No	OL	OA-OL	PO	PO-PPO	OA	Focos alternantes	Puntas	
N	112	50	14	10	23	9	2	1	3
%	100%	44%	12,5%	8,9%	20,5%	8%	1,7%	0,9%	2,6%

Tabla 10. Actividad patológica identificada en el total de EEGs analizados en la muestra. Análisis de 112 trazados EEGs correspondientes a 23 pacientes con SWH
N: número total; %: porcentaje de casos en relación al total
No: no se detecta actividad patológica específica; OL: onda lenta. OA: onda aguda. PO: punta-onda. PPO: polipunta-onda

4.1.3. Resultados de estudios genéticos mediante CGH-Array

Obtuvimos resultados de estudio genético mediante CGH-Array en 35 de los 38 pacientes de la muestra.

El tamaño medio de la delección causante del síndrome fue de 6,57 Mb, con un rango que varió entre 0,32 y 22,9 Mb. En 15 de los 35 pacientes en los que se dispuso de resultados de CGH-Array, aparecieron también duplicaciones sobreañadidas a las delecciones.

En la siguiente tabla (Tabla 11), se muestra con detalle el tipo de alteración genética presente en cada paciente de la muestra, especificando el tipo de reordenamiento genómico presente en cada caso, el tipo (delección aislada o asociada a duplicación) y el tamaño de cada una de las delecciones y duplicaciones si existieran.

ID	Reordenamiento genómico	Tamaño (Mb)	Tipo	Plataforma de array utilizada
03	arr 4p16.3 (34021-3484211)x1	3,48	del	ISCA 60K Agilent
04	arr 4p16.3-16.1 (221249 -8889215)x1; 8p23.3-p23.1 (221411-6914226)x3	8,89/6,91	del/dup	CytoSNP 850K, Illumina
05	arr 4p16.3-p15.32 (49450 -15353889)x1	15,35	del	CytoSNP 850K, Illumina
06	arr 4p16.3-p16.2 (49450 -5553757)x1	5,55	del	CytoSNP 850K, Illumina
07	arr 4p16.3 (49450 -2402706)x1	2,40	del	CytoSNP 850K, Illumina
09	arr 4p16.3-p16.1 (49450-10125808)x1	10,12	del	CytoSNP 850K, Illumina
10	arr 4p16.3-p15.2 (49450-22942706)x1	22,94	del	CytoSNP 850K, Illumina
11	arr 4p16.3 (71352-3002006)x1	3,00	del	105K Roche Nimblegen (CGH)
12	arr 4p16.3 (49450-2559990)x1	2,55	del	CytoSNP 850K, Illumina
13	arr 4p16.3 (49450-3342137)x1; 8p23.3-p23.1 (164985-7007415)x3	3,34/7,07	del/dup	CytoSNP 850K, Illumina
14	arr 4p16.3 (49450-1387780)x1; 8p23.3-p23.2 (164985-3460621)x3	1,38/3,46	del/dup	CytoSNP 850K, Illumina
15	arr 4p16.3 (49450- 6250182)x1	6,25	del	CytoSNP 850K, Illumina
16	arr 4p16.3 (49450-4167133)x1; 11p15 (164985-209153)x3	4,16/0,21	del/dup	CytoSNP 850K, Illumina
17	arr 4p16.3 (49450-2010397)x1	2,01	del	CytoSNP 850K, Illumina
18	arr 4p16.3 (49450-9856515)x1	1.610	del	CytoSNP 850K, Illumina
19	arr 4p16.3 (49450-1994985)x1; 11p15 (164985-362668)x3	1,99/0,36	del/dup	CytoSNP 850K, Illumina
20	arr 4p16.3 (62247-11314743)x1; 10q26.2-q26.3 (123359947-135244930)x3	11,16/12,1	del/dup	180K Agilent (CGH)
21	arr 4p16.3-p15.33 (49450-14853491)x1	14,80	del	CytoSNP 850K, Illumina

22	arr 4p16.3 (49450-3199860)x1; 20p.13 (63244-1406212)x3	3,19/1,40	del/dup	CytoSNP 850K, Illumina
23	arr 4p16.3 (49450-3193301)x1; 20p.13 (63244-1416521)x3	3,19/1,41	del/dup	CytoSNP 850K, Illumina
24	arr 4p16.3-p15.31 (64999-18524999)x1	1,85	del	180K Agilent (CGH)
25	arr 4p16.3-p16.1 (61352-8930314)x1; 8p23.3-p23.1 (151272-6926861)x3	8,93/6,92	del/dup	180K Agilent (CGH)
26	arr 4p16.3-p16.1 (49450-9545932)x1; 8p23.3-p23.1 (164985-6885124)x3	9,54/6,88	del/dup	CytoSNP 850K, Illumina
27	arr 4p16.3-p16.1 (81744-6922417)x1	6,92	del	CytoSNP 850K, Illumina
28	arr 4p16.3 (49450-1934107)x1	1,93	del	CytoSNP 850K, Illumina
29	arr 4p16.3 (1678526-1997169)x1	0,32	del	180K Agilent (CGH)
30	arr 4p16.3-p15.32 (49450-15800389)x1	15,80	del	CytoSNP 850K, Illumina
31	arr 4p16.3-p15.2 (49450-23576900)x1; 8p23.3-p23.1 (49450-7389903)x3	23,57/7,3 8	del/dup	CytoSNP 850K, Illumina
32	arr 4p16.3-p16.1 (49450-8872977)x1; 8p23.3-p23.1 (164985-6944050)x3	8,87/6,94	del/dup	CytoSNP 850K, Illumina
33	arr 4p16.3-p16.1 (49450-3853301)x1; 8p23.3-p23.1 (164985-6756789)x3	3,85/6,75	del/dup	CytoSNP 850K, Illumina
34	arr 4p16.3-p16.1 (49450-9404812)x1; 8p23.3-p23.1 (164985-7007415)x3	9,40/7,00	del/dup	CytoSNP 850K, Illumina
35	arr 4p16.3 (91744-3920178)x1	3,92	del	180K Agilent (CGH)
36	arr 4p16.3 (68159-3527216)x1	3,52	del	180K Agilent (CGH)
37	arr 4p16.3-p15.33 (71552-11934107)x1; 10q26.2-q26.3 (128330086-135372492)x3	11,93/7,0 4	del/dup	180K Agilent (CGH)
38	arr 4p16.3 (49450-2010397)x1	2,01	del	CytoSNP 850K, Illumina
39	arr 4p16.3-p16.2 (49450- 6000000)x1	6,00	del	CytoSNP 850K, Illumina
40	arr 4p16.3-p16.1 (49450-10413908)x1	10,41	del	CytoSNP 850K, Illumina
44	arr 4p16.3 (71352-3002007)x1	3,00	del	CytoSNP 850K, Illumina

Tabla 11. Reordenamientos genómicos encontrados en la cohorte Española de pacientes con SWH. En la tabla se especifica, para cada caso, el tipo de reordenamiento genómico presente (delección aislada o asociada a duplicación). Nota: en la tabla aparecen los datos de los 38 pacientes con SWH. En el momento de la recogida de datos y para el análisis estadístico sólo se tuvieron en cuenta los 35 de los que se disponía de toda la información en aquel momento.

ID: identificación del paciente; del: delección; dup:duplicación

Dividimos la muestra en tres grupos en función del tamaño de la deleción, obteniendo un grupo de 15 pacientes con un tamaño de deleción pequeño (< 3,5 Mb), otro de 11 individuos con un tamaño de deleción medio (entre 3,5 y 9,5 Mb) y finalmente otro grupo de 9 niños con un tamaño de deleción grande (> 9,5 Mb).

Las diferentes variables clínicas de cada uno de los pacientes en función de su tamaño de deleción se muestran en la tabla 12, que aparece a continuación. En la misma se ordenan los casos de los que se dispone de información de CGH-array (35 pacientes en el momento de la recogida de los datos) en orden creciente de tamaño de deleción.

Para cada uno de los casos se especifica la existencia de un retraso psicomotor moderado o grave, la presencia de epilepsia, si las crisis sólo suceden en contexto febril, si el paciente ha presentado o no estatus y el número de los mismos, la existencia de clínica cardiológica, nefrourológica, oftalmológica u otorrinolaringológica, así como el antecedente de un parto prematuro/pretérmino (a las 37 semanas de edad gestacional o antes) y otros datos referentes a la epilepsia como el número de FAES que han sido necesarios hasta la fecha para el tratamiento de las crisis, la edad de debut de la epilepsia y el grado de control de crisis en cada caso (codificado según se expuso anteriormente)

Tal y como se detallará en el apartado siguiente existe una clara relación entre el tamaño de la deleción presentada y el grado de retraso psicomotor, la presencia de estatus y el número de FAES ensayados hasta conseguir un control de crisis.

ID	Del (Mb)	RPM GRAVE	RPM MOD	EPIL	CRISIS SÓLO FIEB.	STA	Nº STA	C A R	N E F	O F T	O R L	< 38S EG	FAES	DEBUT EPIL	C C	
29	0,32		+	-		-		-	-	+	+	+	0		6	Del < 3,5 Mb
14	1,3		+	+	-	-		-	-	-	+		4	18	2	
28	1,9		+	+	+	-		+	+	+	+	+	1	2	5	
38	1,96		+	+	+	-		-	-	-	-	-	1	24	5	
17	1,96		+	+	+	-		-	-	+	+	-	0	12	5	
19	1,99		+	+	-	-		-	+	-	-	+	1	12	4	
7	2,4		+	+	-	-		+	-	+	+	+	6	8	3	
12	2,5		+	+	+	+	1	-	-	-	-	-	1	10	4	
11	2,98		+	+	+	-		-	+	-	-	-	0	12	5	
23	3,19		+	+	+	+	2	+	-	+	+	+	3	15	3	
22	3,2		+	+	-	-		-	-	-	-	-	1	12	5	
13	3,3		+	+	+	-		-	+	+	+	+	0	17	5	
33	3,36		+	-		-		-	+	+	+	-	0		6	
36	3,45		+	-		-		+	-	-	-	+	0		6	
3	3,45	+		+	-	-		-	-	-	-	+	4	7	5	
35	3,8		+	+	+	+	1	-	+	+	+	+	1	11	3	
16	4,1	+		+	+	+	2	-	+	-	+	+	3	10	4	
6	5,5		+	+	+	+	2	+	-	+	-	+	1	15	5	
39	6		+	+	-	+	1	+	+	-	-	+	4	12	5	
15	6,2	+		+	+	-		+	-	+	+	+	1	11	5	
27	6,84		+	+	+	+	10	+	-	+	+	+	2	8	2	
4	8,67	+		+	-	+	9	+	+	+	+	+	5	3	4	
32	8,8		+	+	+	+	1	+	+	+	+	+	1	13	5	
25	8,9		+	+	-	-	3	+	+	+	-	+	3	2	5	
34	9,3															
26	9,5		+	-				-	-	-	-	+	0		6	
18	10		+	+	-	+	2	-	+	+	+	-	4	6	3	
9	10,1	+		+	-	+	17	-	+	+	-	-	6	4	5	
40	10,4	+		+	+	+	1	+	+	+	-	+	1	15	5	
20	11,25	+		+	-	+	4	+	+	-	+	+	2	6	5	
37*	11,6	+		+	-	+	4	+	+	+	+	+	5	6	1	Del > 9,5 Mb
21	14,8	+		+	-	-		-	+	+	-	+	2	15	3	
5	15,3	+		+	-	+	5	+	+	+	+	+	3	1	2	
24	18,46	+		+	-	+	8	+	+	+	+	+	3	12	3	
10	22,9	+		+	-	-		+	-	+	+	+	2	6	5	

Tabla 12. Características de pacientes de la muestra en agrupados en función del tamaño de la delección

Tabla 12 (cont). ID. PACIENTE: número de identificación del paciente; PRM GRAVE: retraso psicomotor grave; RPM MOD: retraso psicomotor moderado; EPIL: epilepsia; CRISIS SÓLO FIEB.: hace referencia a pacientes que sólo convulsionan en contexto de fiebre; STA: estatus epiléptico; Nº STAT: número de estatus epilépticos que ha presentado el paciente; CAR: presencia de cardiopatía; NEF: presencia de patología nefrourológica; OFT: presencia de patología oftalmológica; ORL: presencia de patología otorrinolaringológica; < 38s EG: nacido antes de las 38 semanas de edad gestacional; FAES: número de fármacos antiepilépticos distintos que ha tomado el paciente; DEBUT EPIL: edad de aparición de la primera crisis epiléptica (en meses); CC: control crisis: grado de control de crisis epilépticas, según graduación detallada anteriormente (del 1 al 5. La categoría 6 corresponde a pacientes que nunca han tenido crisis) +: presente; -: ausente; (*): éxitus

Del mismo modo, para cada paciente comprobamos qué genes de los ya conocidos como responsables de parte del fenotipo del SWH (PIGG, CPLX1, CTBP1, LETM1, WHSC1) se habían delecionado. Como se puede apreciar en la próxima figura, la figura 19, todas las delecciones eran terminales salvo en un caso (el de la pequeña delección de 0,32 Mb) que resultó ser intersticial.

El paciente con la delección intersticial (identificado como ID 29), conserva los genes CPLX1, CTBP1 y PIGG y mientras que su delección afecta al gen LETM1. Es uno de los únicos 4 pacientes de la muestra que no presenta epilepsia (presentando ya una edad actual de 8,48 años). Como se expondrá en la discusión, éste es un ilustrativo ejemplo que apoya la teoría de que la pérdida del gen LETM1 no es la responsable del desarrollo de la epilepsia en los pacientes con SWH

El otro caso que merece mención especial es el del paciente identificado como ID 14, correspondiente a la segunda delección más pequeña de la muestra. En éste caso, debido al reducido tamaño de la delección, ésta no afecta a otro de los genes que se han considerado como principales responsables del fenotipo clásico del síndrome, el WHSC1. Esta paciente es mujer y presentó un peso al nacimiento en el percentil 75 para su edad gestacional y sexo, el más alto de toda la muestra. El gen WHSC1 se ha relacionado con aspectos básicos del fenotipo Wolf como la facies típica (que es poco característica en ésta paciente) y el bajo peso. En ésta paciente tampoco se encuentra delecionado en LETM1 y sin embargo presenta epilepsia. Representa éste caso otro ejemplo más de cómo el gen LETM1 no es el único responsable de la epilepsia en el síndrome.

En los demás casos de la muestra, los genes PIGG, CPLX1, CTBP1, LETM1, WHSC1 se encuentran delecionados.

En la figura 19, que aparece a continuación, aparecen reflejadas en esquema y según tamaño decreciente, todas las delecciones identificadas en los pacientes de la muestra y la localización de los principales genes y regiones críticas afectadas en el síndrome.

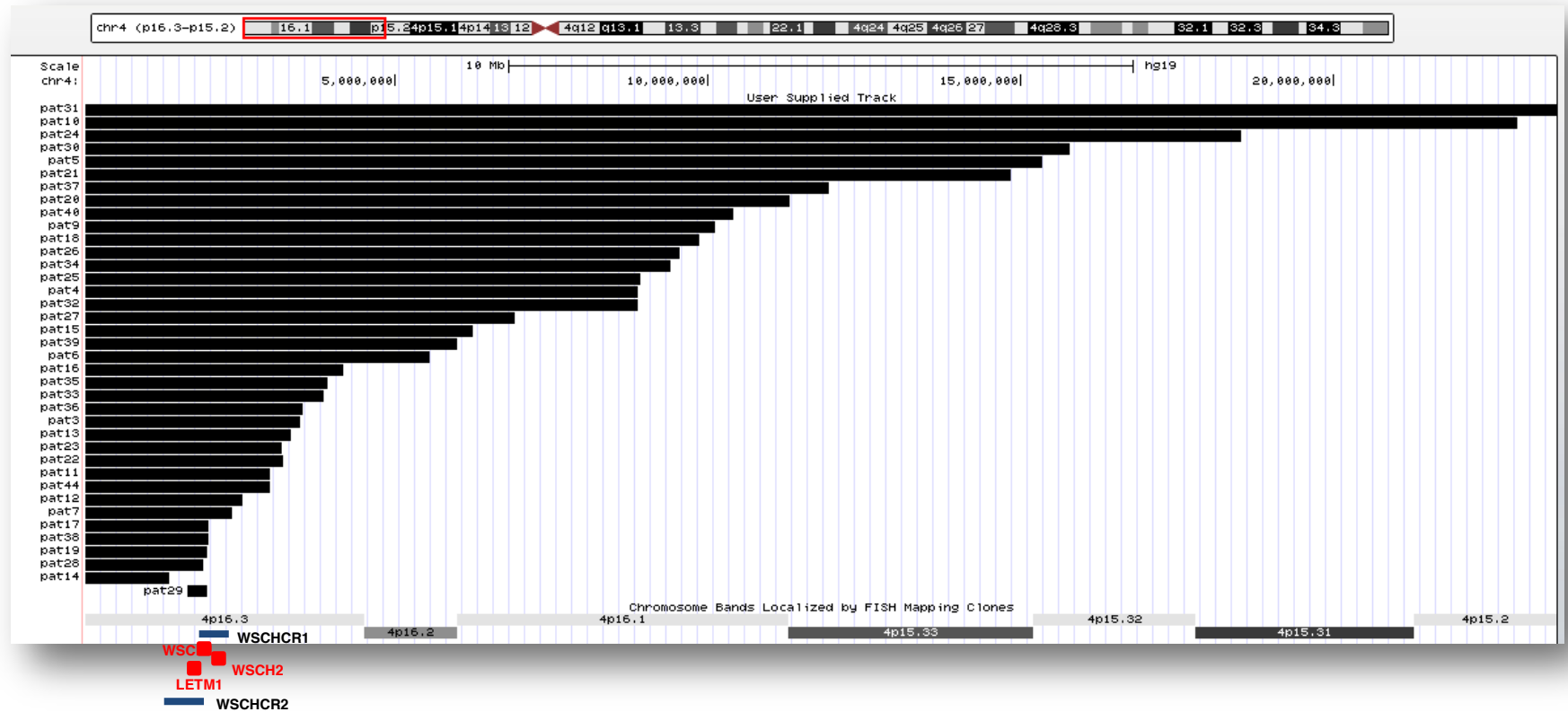


Figura 19. Representación gráfica de los reordenamientos 4p- en la cohorte española de pacientes con SWH. Se puede apreciar los diferentes tamaños de deleción en cada paciente. Los dos pacientes con menor tamaño de deleción aparecen en la parte más baja de la figura, los pacientes con ID 29 y 14, a los que hace referencia el texto. Todas son deleciones terminales salvo la de menor tamaño que es intersticial. Abajo se representa la localización de ambas regiones críticas para el SWH (WSCHCR1 y 2) y de los genes LETM1 y WSCH1 y 2

4.2. Comparación entre variables

Se buscó la posible existencia de relación estadísticamente significativa entre distintas variables en la muestra.

4.2.1. Efecto de la presencia de deleción aislada o deleción asociada a duplicación en el fenotipo

Tal y como se expuso con anterioridad, el análisis de las características de los pacientes con SWH se realiza normalmente teniendo en cuenta el tamaño de la deleción portada, sin tener en cuenta la presencia de una duplicación sobreañadida.

Como se puede apreciar de manera esquemática en la Figura 20, parece ser que diferentes tamaños de deleción afectan a algunas de las características clínicas estudiadas y a otras no. Preferentemente, aquellas que hacen referencia a desarrollo psicomotor; algunas patologías asociadas a las características dismórficas del síndrome, además de cardiopatías, alteraciones nefro-urológicas y oftalmológicas y adicionalmente aquellas que parecen hacer referencia al empleo de antiepilépticos y el control de las crisis. De esta manera se puede tratar de establecer una gradación de la importancia de diferentes rasgos clínicos asociados a tener la deleción, lo que parecería apoyar el hecho de que SWH es un síndrome de genes contiguos.

No se puede por el contrario, asociar ninguna de las características a tener adicionalmente una duplicación (Figura 20). Este hecho podría justificar el por que han sido incluidos todos los casos de una manera única en la comparación de las variables y no utilizamos sólo los reordenamientos simples (deleciones aisladas) para hacer las comparaciones.

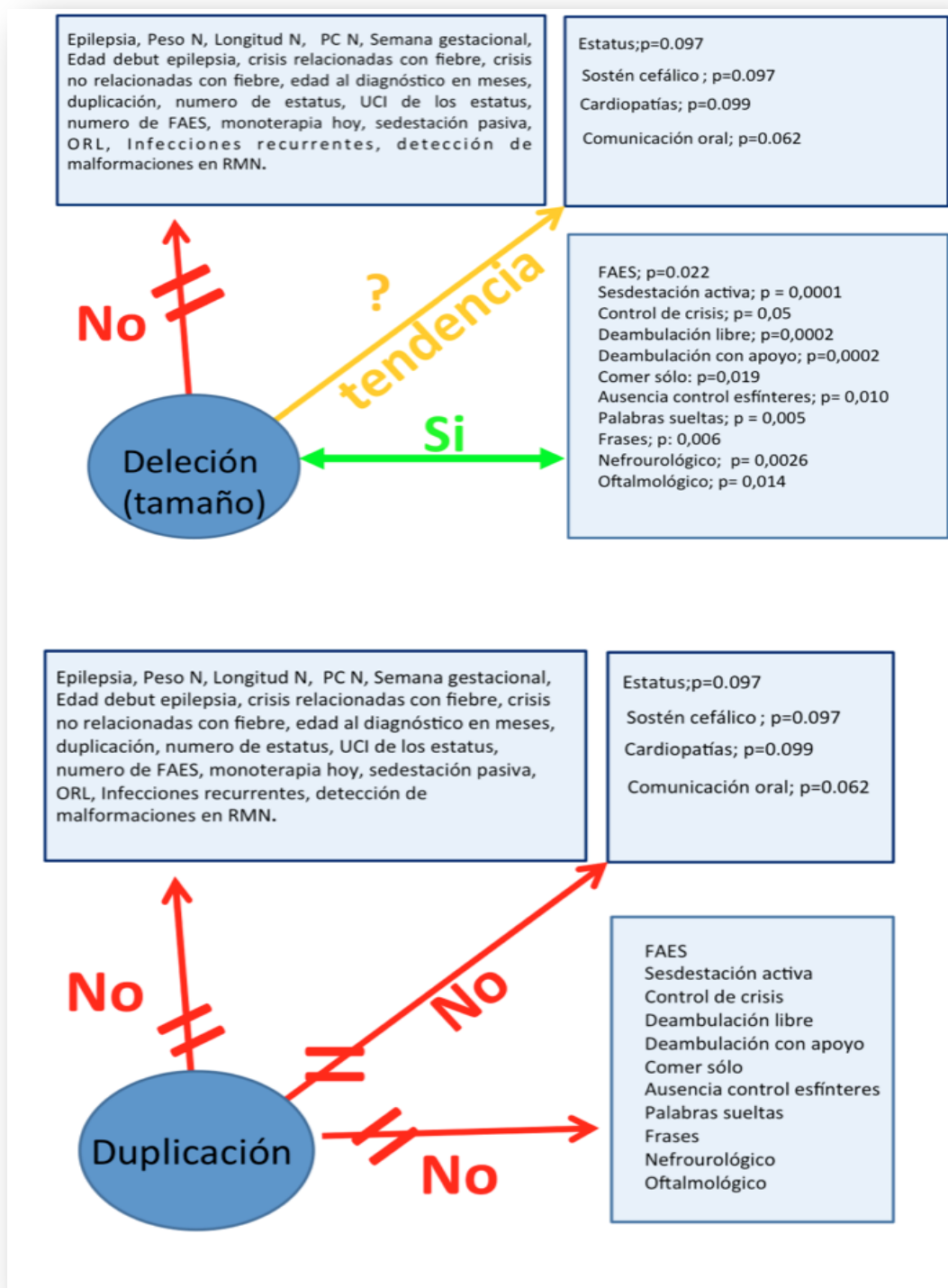


Figura 20. Asociación entre las diferentes manifestaciones clínicas y presentar delección aislada o asociada a duplicación. Diferentes tamaños de delección afectan a diversas características clínicas. Sin embargo no se puede asociar ninguna de éstas características a presentar adicionalmente una duplicación.

4.2.2. Grado de control de crisis y distintas variables independientes

Se buscó la existencia de una relación estadísticamente significativa entre la variable **grado de control de crisis** (codificada ésta desde 1 que corresponde a pacientes que llevan menos de un mes libres de crisis hasta el 5, que corresponde a pacientes que llevan dos años o más libres de crisis) con diversas variables independientes como: **edad actual, edad al diagnóstico, número de FAES recibidos, edad de inicio de la epilepsia y el tiempo de evolución de la epilepsia**.

Se comprobó la posible existencia de diferencias significativas mediante el Test de Mann Whitney, obteniéndose en éste caso diferencia estadísticamente significativa entre el **número de FAES** probados para el control de crisis, siendo de 2,88 (DT: 1,64) en los niños con peor control de crisis (un año o menos sin crisis) respecto a los que llevan un periodo libre de crisis superior a dos años, que sólo han probado una media de 1,86 (DT:1,68) FAES (P= 0,05), como se puede comprobar en la Tabla 13, que aparece bajo éstas líneas.

Grado de Control de Crisis		N	Media	Desviación típica	P (Test de Mann Whitney)
edad actual	Un año o menos sin crisis	18	7,59	4,44	0,563
	Dos años o mas sin crisis	15	8,38	3,90	
Edad al diagnóstico	Un año o menos sin crisis	18	13,59	17,15	0,285
	Dos años o mas sin crisis	15	29,40	33,93	
FAES probados	Un año o menos sin crisis	18	2,88	1,64	0,058
	Dos años o mas sin crisis	15	1,86	1,68	
Edad inicio epilepsia	Un año o menos sin crisis	18	10,39	4,82	0,942
	Dos años o mas sin crisis	15	10,33	5,97	
Tiempo evolución	Un año o menos sin crisis	18	220,47	135,11	0,575
	Dos años o mas sin crisis	15	244,70	119,21	

Tabla 13. Grado de control de crisis en relación a distintas variables independientes. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el número de FAES probados o ensayados y el grado de control de las crisis epilépticas. Tal y como era de esperar, los pacientes que tienen un peor control de su epilepsia han ensayado una media de tres FAES hasta el momento de la recogida de datos. No se encuentran relaciones estadísticamente significativas con las demás variables estudiadas.

De la misma manera también se buscó la posible existencia de una relación estadísticamente significativa entre el **grado de control de crisis y la existencia de crisis sólo en contexto febril, presencia de estatus o tipo de crisis epiléptica**, mediante tablas de contingencia y pruebas de chi-cuadrado. De entre éstos resultados destacar que se encontró que entre los pacientes que habían presentado algún estatus epiléptico, el 66,7% llevaban menos de un año sin crisis (lo que traduce un peor control de la epilepsia) frente al 33,3% de los niños que no habían presentado nunca un estatus. Ésta asociación no resultó estadísticamente significativa.

El grado de control de crisis en nuestra muestra no presenta una asociación estadísticamente significativa con la edad actual.

Por otro lado, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el presentar crisis de **tipo parcial con un peor grado de control de crisis**, tal y como aparece reflejado den la tabla 14.

<i>Grado de control de crisis vs presencia de crisis parciales</i>			Grado de control de crisis		Total
			Un año o menos sin crisis	Dos años o mas sin crisis	
Tipo crisis: parcial	NO	N	8	13	21
		% de control_crisis	44,4%	86,7%	63,6%
	SI	N	10	2	12
		% de control_crisis	55,6%	13,3%	36,4%
Total	N	18	15	33	
	% de control_crisis	100,0%	100,0%	100,0%	
		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	
Chi-cuadrado de Pearson		6,303	1	0,012 diferencia SI significativa	

Tabla 14. Relación entre tipo de crisis epiléptica de tipo parcial y grado de control de crisis (tabla de contingencia). Se encontró una relación estadísticamente significativa entre presentar un peor grado de control de crisis (tiempo igual o inferior a un año libre de crisis) y el tipo de crisis epiléptica descrita como parcial, de manera que el 55,6% de los pacientes en los que se describen crisis de tipo parcial muestran un peor grado de control de crisis (un año o menos sin crisis), frente a los que no las presentan

N: número de casos

4.2.3. Grado de retraso psicomotor (moderado o grave) en función de las siguientes variables que detallamos:

4.2.3.1 Estatus epiléptico y grado de retraso psicomotor.

Se observó que, entre los pacientes epilépticos que no habían tenido ningún episodio de estatus, el 71,4% presentaba un retraso psicomotor calificado como moderado, frente al 28,6% que lo presentaba grave. Ésta diferencia no resultó estadísticamente significativa.

Sin embargo sí se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el número de estatus epilépticos y el grado de retraso psicomotor, de modo que el número medio de estatus en el retraso moderado es de 2,50 en comparación con 8,89 en el grupo con retraso grave. Para comprobar si esta diferencia era significativa empleamos test de Mann-Whitney, dado el pequeño tamaño muestral, obteniéndose una diferencia significativa ($p=0,020$), tal y como se detalla en la Tabla 15.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el número de estatus y el grado de desarrollo psicomotor pero no entre la presencia o no de epilepsia y el grado de retraso psicomotor. Esto en parte puede ser explicado por diferencias entre tamaños muestrales, ya que sólo 4 de los pacientes de la muestra no han presentado epilepsia a día de hoy y en los cuatro el grado de retraso de desarrollo psicomotor se ha calificado como moderado en todos ellos.

Grado de retraso psicomotor	N	Número de estatus (Media)	Desviación típica	Error típico de la media
Moderado	10	2,50	2,71	0,86
Grave	9	8,89	9,25	3,08

Sig. Asintótica (bilateral): 0,020. Diferencia Significativa

Tabla 15. Grado de retraso psicomotor en relación con el número de estatus epilépticos presentados. De entre los pacientes epilépticos de la muestra que han presentado estatus (un total de 19), los pacientes con mayor retraso son los que han presentado un mayor número de estatus.

N: número de casos

4.2.3.2. Presencia de crisis epilépticas sólo en contexto febril y grado de retraso psicomotor

Los niños con SWH que sólo presentan crisis epilépticas en contexto febril, presentan en su mayoría (80%) un retraso psicomotor moderado, resultando la minoría (20%) con un retraso psicomotor grave (diferencia estadísticamente significativa), tal y como se puede observar en la tabla 16 que aparece a continuación. Ésta diferencia no se aprecia entre los pacientes que presentan crisis también fuera de contexto febril

<i>Grado de retraso psicomotor vs crisis sólo con fiebre</i>			Grado de Retraso psicomotor		Total
			Moderado	Grave	
Crisis sólo con fiebre	NO	N	8	10	18
		% de crisis sólo con fiebre	44,4%	55,6%	100,0%
		% de retraso psicomotor	40,0%	76,9%	54,5%
	SI	N	12	3	15
		% de crisis sólo con fiebre	80,0%	20,0%	100,0%
		% de retraso psicomotor	60,0%	23,1%	45,5%
Total		N	20	13	33
		% de crisis sólo con fiebre	60,6%	39,4%	100,0%
		% de retraso psicomotor	100,0%	100,0%	100,0%
<i>Chi-cuadrado de Pearson: 4,332; gl 1; Sig. Asintótica (bilateral): 0,037 (diferencia significativa)</i>					

Tabla 16. Grado de retraso psicomotor y crisis sólo en contexto febril (tabla de contingencia). Se observa un mejor grado de desarrollo en niños que presentan convulsiones sólo en contexto de fiebre.

N: número de casos

4.2.3.3. Grado de retraso psicomotor en función del tamaño de la deleción

Se estudió desde el punto de vista estadístico la relación entre el tamaño de la deleción que presentaban los pacientes de la muestra y el grado de retraso psicomotor.

Se realizaron las correspondientes comparaciones tomando la variable tamaño de deleción como cualitativa (numérica_ tamaño de deleción en Mb) y también como variable cuantitativa ordinal, según los grupos definidos previamente:

- Deleciones calificadas como de tamaño pequeño: aquellas menores de 3,5 Mb
- Deleciones calificadas como de tamaño medio: entre 3,5 y 9,5 Mb
- Deleciones calificadas como de tamaño grande: aquellas de tamaño superior a 9,5 Mb

En el estudio del grado de retraso psicomotor y tamaño de deleción tomando la variable tamaño de deleción como cuantitativa: se encontró aquí una diferencia muy significativa ($p=0,004$) mediante la Prueba de Mann-Whitney que relaciona un mayor retraso psicomotor a mayor tamaño de la deleción portada por el paciente. Así los pacientes con un grado de retraso psicomotor moderado presentan una deleción de un tamaño medio de 5,01 Mb (DT:4,20) frente a los que sufren un retraso psicomotor grave, cuyo tamaño de deleción medio resultó de 9,72 Mb (DT:5,02), tal y como se puede apreciar en la tabla 17.

<i>Grado de retraso psicomotor vs tamaño deleción</i>	Grado de retraso psicomotor	N	Tamaño deleción (Media)	Desviación típica	Error típ. de la media
	moderado	22	5,01	4,20	0,89
	grave	12	9,72	5,02	1,45
<i>Sig. asintótica (bilateral) p= 0,004</i> Prueba de Mann-Whitney					

Tabla 17. Grado de retraso psicomotor en función del tamaño de la deleción (variable cuantitativa). Mayor afectación a mayor tamaño de deleción.

N: número de casos

De la misma manera, en el estudio del grado de retraso psicomotor y tamaño de deleción tomando la variable tamaño de deleción como cualitativa ordinal (tres grupos en función del tamaño de deleción), encontramos igualmente diferencias estadísticamente significativas, de tal forma que los pacientes con mayor tamaño de deleción presentaban un grado de retraso psicomotor calificado como grave, frente a los de menor tamaño, que se calificaban como de retraso moderado. Se pueden comprobar los detalles en la tabla 18, adjunta.

<i>Grado de retraso psicomotor vs tamaño deleción</i>		Grado de retraso psicomotor		Total	
		moderado	grave		
Del pequeña (<3,5 Mb)	N	13	2	15	
	% de retraso psicomotor	59,1%	16,7%	44,1%	
Del media (3,5-9,5Mb)	N	8	3	11	
	% de retraso psicomotor	36,4%	25,0%	32,4%	
Del grande (>9,5Mb)	N	1	7	8	
	% de retraso psicomotor	4,5%	58,3%	23,5%	
Total		N	22	12	34
		% de retraso psicomotor	100,0%	100,0%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13,025(a)	2	0,001
Razón de verosimilitudes	13,449	2	0,001
Asociación lineal por lineal	11,002	1	0,001
N de casos válidos	34		

a 2 casillas (33,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,82. Analizando de esta manera también se demuestra que las deleciones grandes se asocian epilepsia grave (p=0.001).

Tabla 18. Grado de retraso psicomotor en función del tamaño de la deleción (variable cualitativa ordinal), tabla de contingencia. Igualmente estadísticamente significativo, los pacientes con tamaño de deleción catalogada como grande muestran un retraso psicomotor calificado como grave en prácticamente el 60% de los casos, mientras que es considerado grave en el 25% de los que presentan un tamaño de deleción medio y sólo en el 17% de los que presentan una deleción de tamaño pequeño

Del: deleción; N: número de pacientes

4.2.3.4. Grado de retraso psicomotor y número de FAES empleados para el control de crisis.

Se compararon éstas dos variables asumiendo que, a mayor número de FAES probados, peor habría sido el control de crisis y por ello el paciente presentaría una epilepsia más grave. De ésta manera se corroboraría que el retraso psicomotor que presentan los pacientes con SWH guarda relación con la agresividad o gravedad de su epilepsia.

Se halló una diferencia estadísticamente significativa de nuevo. Los niños con un retraso psicomotor considerado como grave habían probado una media de 3,23 FAES en comparación con los 1,54 FAES de media que habían probado los pacientes con retraso psicomotor moderado.

Se compararon las medias de número de FAES mediante dos pruebas, el t test y el test de Mann Whitney. Ambas indican una diferencia muy significativa entre el grado de retraso psicomotor y el número de FAES probados. Se muestran en la tabla 19, valores del test de Mann Whitney dado que el tamaño muestral es pequeño.

<i>Grado de retraso psicomotor vs número de FAES probados</i>	Grado de retraso psicomotor	N	Nº FAES probados	Desviación típica	Error típico de la media
	Moderado	24	1,54	1,64	0,33
	Grave	13	3,23	1,64	0,45

Test de Mann Whitney. Sig. Asintótica (bilateral) para número de FAES probados: p= 0,004

Tabla 19. Grado de retraso psicomotor en función del número de FAES empleados para el control de crisis epilépticas. Los pacientes con las epilepsias más difíciles de controlar tienen peor desarrollo psicomotor
FAES: fármacos antiepilépticos; N: número de casos

4.2.3.5. Grado de retraso psicomotor y edad de debut de crisis epilépticas

Finalmente se buscó una posible relación entre la edad de debut de crisis epilépticas y el grado de retraso psicomotor, siguiendo en la línea de nuestra hipótesis inicial (la epilepsia condiciona el grado de desarrollo psicomotor en éstos niños).

Se encontraron igualmente diferencias estadísticamente significativas, de manera que los niños con retraso psicomotor moderado presentaron su primera crisis epiléptica a una edad media de 11,58 meses frente a los que presentan un retraso psicomotor grave, que la presentaron a una edad media de 8,08 meses. Al igual que con las variables anteriores se comprobó la diferencia estadísticamente significativa mediante el t test y el test de Mann-Whitney, presentamos éste último en la tabla 20.

<i>Grado de retraso psicomotor vs edad debut de epilepsia</i>	Grado de retraso psicomotor	N	Edad debut epilepsia (Media), en meses	Desviación típica	Error típico de la media
	moderado	19	11,58	5,24	1,20
	grave	13	8,08	4,38	1,21
<i>Test de Mann Whitney. Sig. asintótica (bilateral) p=0,049</i>					

Tabla 20. Grado de retraso psicomotor y la edad de debut de la epilepsia. Los niños que presentaron más pronto su primera crisis epiléptica presentan un mayor retraso psicomotor
N: número de casos

5. DISCUSIÓN

- 5.1. Sobre la descripción de la muestra (pacientes con SWH en España)
 - 5.1.1. Características epidemiológicas y generales
 - 5.1.2. Características clínicas fundamentales/nucleares
 - 5.1.3. Otras manifestaciones clínicas y neuroimagen
- 5.2. Sobre la epilepsia en los pacientes de la muestra
 - 5.2.1. Características generales de la epilepsia
 - 5.2.2. Importancia de la epilepsia en el SWH
- 5.3. Sobre los resultados de los estudios genéticos
 - 5.3.1. El proceso del diagnóstico genético
 - 5.3.2. El tamaño de la deleción.
 - 5.3.3. Estudio de los genes "candidatos" para la epilepsia

5. DISCUSIÓN

5.1. Sobre la descripción de la muestra

Se describen en el presente trabajo las características de una muestra de 38 pacientes con SWH. Si bien existe un trabajo publicado con tamaño muestral superior (87 pacientes)⁶, dichos pacientes no pertenecen a un único país (se trata de una serie reunida por colaboración de equipos investigadores italo-americanos), las características analizadas en ellos no son tan variadas como las expuestas en el presente trabajo y lo más relevante: de entre los 87 pacientes de dicha muestra, sólo se realizó el estudio genético por CGH-Array a 34 pacientes (en el presente trabajo, el estudio genético por CGH-Array estaba realizado a 35 CMA de los 38 pacientes en el momento del análisis de datos). Señalar que en el momento actual, los resultados del CGH-Array están disponibles en todos los casos, aunque los tres casos de cuyos resultados no se disponían al terminar la fase de recogida de datos no se han tenido en cuenta para el análisis de datos del presente trabajo.

5.1.1 Características generales y epidemiológicas

El SWH se considera una enfermedad rara (criterio que varía según países, en Europa se considera raras a las enfermedades que afectan a una de cada 2000 personas aproximadamente). En nuestro país, a la AESWH pertenecían un total de 40 niños afectados en el momento de la recogida de datos, en el momento actual la asociación cuenta con 43 niños afectados y sus familias. El número de casos pediátricos en el ámbito nacional es con seguridad superior a 43, pero debido a diferentes causas como el infradiagnóstico⁷⁸ del síndrome (sobre todo en formas leves), el desconocimiento de la existencia de la Asociación por parte de algunas familias o simplemente la ausencia de deseo de pertenecer a la misma, imposibilita el facilitar cifras referentes a la incidencia real del síndrome en nuestro país.

Las pocas referencias encontradas sobre la edad de diagnóstico de los niños con SWH la aporta Battaglia⁶, pero sin ofrecer una edad media al diagnóstico. En su trabajo menciona que el diagnóstico se produjo en un rango de edad que abarca desde el periodo intrauterino hasta los 16 años. En la presente muestra, existe igualmente un amplio rango de edad diagnóstica, pero se ha podido registrar la edad a la que se produjo el diagnóstico en cada caso, resultando una edad media al diagnóstico de 22,5 meses (28,5 DT). Esta variabilidad en la edad de diagnóstico, que en ocasiones se realiza de manera muy tardía, puede responder a diversas causas como que los pacientes con SWH no siempre presentan el fenotipo típico y además se trata de un síndrome con baja frecuencia de presentación por lo que puede entenderse que, en ocasiones, el diagnóstico se demore por desconocimiento del mismo. Será interesante observar en futuros estudios cómo este tiempo necesario para el diagnóstico se va a acortando gracias a la

generalización en el empleo de estudios genéticos cada vez más eficientes y al mejor conocimiento del síndrome por la comunidad médica.

No se han identificado estudios relevantes centrados en el grado de dependencia en los pacientes con SWH. En la muestra estudiada, el grado de dependencia estimado es alto, ya que por ejemplo sólo un 45% de los pacientes pueden caminar de manera independiente y apenas un tercio es autosuficiente para alimentarse o consigue un control diurno de esfínteres. No obstante, si comparamos los resultados de la muestra estudiada en el presente trabajo con otros publicados hasta la fecha, se observa que el nivel de desarrollo psicomotor en la muestra española parece incluso más favorable que en las otras poblaciones. No obstante los grupos muestran diferencias en cuanto al tamaño muestral y año de publicación, como se detalla en la Tabla 21, que sigue a continuación. En ella se recogen algunos ítems del neurodesarrollo analizados por los grupos de Battaglia, Wiczroek y el presente trabajo.

Desarrollo Psicomotor en pacientes con SWH. Comparativa de cuatro muestras				
	Battaglia ¹ Año 1999 N=15 País: Italia	Wiczroek ² Año 2000 N=13 País: Alemania	Battaglia ³ Año 2008 N=87 País: Italia-USA	Blanco* Año 2014 N=38 País: España
Deambulaci3n Independiente	40% [-]	30% [3-5 a.]	25% [2-12 a.]	45% [4-16 a.]
Con apoyo			20% [2-12 a.]	13 % [4-16 a.]
Control de esfínteres	13% [-]	n.r.	10% [8-14 a.]	35% [4-16 a.]
Autonomía para alimentaci3n	n.r.	n.r.	10% [-]	32% (edad media actual: 11 a.)
Comunicaci3n mediante frases sencillas	n.r.	23% [2-4 a.]	6% [-]	27% [7-15 a.]

Tabla 21. Desarrollo Psicomotor en pacientes con SWH. Comparativa de cuatro muestras. Se recoge el porcentaje de pacientes que han conseguido cada uno de los cuatro ítems del neurodesarrollo.

Entre corchetes aparece en rango de edades de los pacientes que han conseguido dicho ítem.

a.: años; *n.r.:* no recogido; *[-]:* no especifica rango de edad

**:* muestra objeto del presente trabajo

En sintonía con la valoración del grado de dependencia, señalar que en la muestra objeto de estudio, en algo más de la mitad de los casos, uno de los progenitores tuvo que dejar su trabajo para cuidar al niño (Tabla 4). Del mismo modo se registró el número de intervenciones quirúrgicas en cada paciente, ya que pueden considerarse un indicador de calidad de vida. Resultaron más frecuentes en éste colectivo que en niños sanos de la misma edad (recordemos que la edad media de la muestra fue de 8 años). A dicha edad la media de intervenciones quirúrgicas en el total de la muestra fue de 1,05 (DT 1,13), con un rango de 0 a 5 cirugías por niño. Este elevado número de intervenciones quirúrgicas respecto a la población sana de la misma edad, es debido a las múltiples malformaciones o disfunciones sensoriales que pueden presentar los pacientes con SWH.

Todos estos datos han sido considerados como indicadores de calidad de vida-nivel dependencia en éstos pacientes, no obstante existe conciencia por parte de los autores del trabajo de la necesidad de emplear una herramienta más objetiva y completa del tipo “Escala de calidad de vida”, para poder ofrecer información más certera en éste aspecto.

5.1.2. Características clínicas fundamentales/nucleares

5.1.2.1. Fenotipo característico

Los pacientes de nuestra muestra muestran un fenotipo que no difiere del característico, tal y como puede observarse en las Figuras 17.1 a 17.3, previamente expuestas. De manera clásica, se describe que éste fenotipo se va haciendo menos evidente con la edad. Concretamente, lo que sucede en los pacientes con SWH es que su fenotipo va cambiando con los años, pasando por unos patrones típicos en cada periodo²⁹. Así, durante el periodo de lactante es cuando podemos apreciar más claramente una de los aspectos más característicos del síndrome: una raíz nasal ancha y plana que se continúa con una frente prominente y da el ya mencionado aspecto de “casco de guerrero griego” a la cara del niño. Durante la infancia, el rasgo que suele cobrar más protagonismo es la morfología característica de las cejas (arqueadas, altas), con ojos prominentes y comisuras bucales dirigidas hacia abajo. En la pubertad, los rasgos cambian, volviéndose más toscos y el aspecto típico de “casco de guerrero griego” es menos evidente. La nariz pasa a ser bulbosa y el filtrum aparece todavía más corto que en edades más tempranas.

Al margen de éstos cambios dependientes de la edad, existe una relación directamente proporcional entre el tamaño de la deleción del paciente y el fenotipo que presenta. Esto ha quedado reflejado en diferentes trabajos como el publicado por M. Zollino⁹, en el que se busca una correlación entre el fenotipo y el genotipo de pacientes con SWH. Dividen a la muestra en tres grupos en función del tamaño de su deleción y encuentran que los que presentan una deleción de tamaño pequeño (menor de 3.5 Mb) muestran unos rasgos faciales muchos menos llamativos que los que sufren una deleción de tamaño medio (entre 5 y 8 Mb) o grande (mayor de 22 Mb). La autora denomina a cada uno de éstos tres grupos como fenotipo leve, clásico y

grave. En el trabajo no sólo se valoran los rasgos faciales, también la presencia de malformaciones y disfunciones orgánicas, comprobándose cómo los pacientes afectados por deleciones de mayor tamaño, presentan mayor frecuencia y severidad de malformaciones/disfunciones cardiacas, genitourinarias, neurosensoriales, etc. En cuanto a la cohorte española estudiada, se encuentra igualmente que el fenotipo es más característico cuanto mayor sea el tamaño de la deleción. Sobre las otras manifestaciones fenotípicas diferentes de la facies característica (malformaciones), como se puede apreciar en la Tabla 12, también parecen estar relacionadas con el tamaño de la deleción.

La correlación tamaño de deleción-fenotipo clínico queda recogida también por otros autores⁷⁹ y queda igualmente reflejada en nuestra muestra (Tabla 12), si bien el debate sobre si ésta correlación es universal para todos los pacientes, sigue abierto^{2,9,35,78-81} ya que existen algunos casos publicados (aislados) de pacientes con mínimos tamaño de deleción e importante afectación clínica.

5.1.2.2. Retraso en el crecimiento

De manera casi constante, los niños con SWH presentan un CIR, que suele continuarse de un fallo de medro durante la infancia³³. Éste déficit en el crecimiento se asocia a un perímetro craneal inferior a la población media. Los niños con SWH son pues, “pequeños y armónicos”. Ésta norma encuentra raras excepciones y responde a una causa genética.

Una posible explicación fisiopatológica de éste hipocrecimiento, parece encontrarse en que la deleción responsable del síndrome provocaría un trastorno en la reorganización de la cromatina de las células de éstos pacientes, que tendría como consecuencia un retraso en la normal progresión del ciclo celular y una alteración en la replicación del ADN¹⁴.

Son muchos los autores que mencionan el CIR y el bajo peso al nacimiento en sus trabajos sobre series de pacientes con SWH, pero no se suelen especificar las cifras medias de peso al nacimiento ni ponerse en correlación el peso y la edad gestacional de cada paciente. En la muestra estudiada si se han correlacionado éstos datos, tal y como quedó reflejado en la Figura 11. Como se puede apreciar en ella, los percentiles son anormalmente bajos en la práctica totalidad de los pacientes. En la muestra española, sólo uno de los 38 niños presenta cifras de peso, longitud y perímetro craneal por encima del p50 desde el nacimiento, se trata de una niña que presenta una deleción que no afecta al gen WHSC1. Sólo dos niños en la muestra no tienen deleciónado éste gen y corresponden a los dos mayores pesos registrados (Figura 11). Estos hallazgos apoyan la idea del posible papel de éste gen en el crecimiento. No obstante, el tamaño muestral no hace posible extraer conclusiones de potencia estadística.

De forma global, se pueden contrastar los datos del presente trabajo con otros publicados en el año 2000⁷⁹, donde describen un grupo de 13 pacientes, en los que la edad gestacional media fue de 39 semanas [35-42], superior a la de nuestra muestra que fue de 36 semanas. Asociado a esto, la somatometría al nacimiento en aquel trabajo es también superior a la de nuestra

muestra, de manera que ellos registran un peso medio al nacimiento de 2.241 gramos, una longitud de 46,7 cm y un perímetro craneal de 31,2 cm frente a los 1.832 gramos, 43,5 cm y 30,4 cm de media en la población con SWH española. Las cifras no son totalmente comparables ya que las muestras difieren en tamaño, los trabajos están realizados con una década de diferencia (cambio en cuidados perinatales), en países diferentes y en el trabajo referido no se correlacionó el peso con la EG de cada caso, como se ha realizado en el presente trabajo.

Destacar que en cuanto a la edad gestacional, son muy escasos^{32,79} los trabajos que relacionen específicamente el síndrome con la prematuridad, sin embargo, en nuestra muestra la EG media es de 36 semanas, no superándose las 39 semanas de EG en ningún caso (EG máxima 38+5)

5.1.2.3. Retraso del Desarrollo Psicomotor.

Pese a que en los casos publicados hace décadas se destacaba un importante retraso psicomotor en éstos niños, con nulo desarrollo del lenguaje¹⁵ y un grado de discapacidad intelectual grave en todos los casos (al igual que una corta expectativa vital)²⁶, cabe destacar que a medida que se han ido describiendo series más amplias, se ha observado que hasta en un tercio de los pacientes el retraso cognitivo puede clasificarse como leve o moderado^{9,16,82}.

Probablemente esto sea así por varias razones: por un lado, porque el diagnóstico del síndrome en el momento actual se ha ampliado a casos menos severos, gracias a la progresiva generalización en el empleo de test genéticos cada vez más sensibles y el mayor conocimiento del síndrome. Por otro lado, los avances en cuidados perinatales y la Atención Temprana infantil, junto con el empleo de terapias específicas para las necesidades de éstos niños, ha mejorado de manera sustancial en las últimas décadas y probablemente favorezcan un mejor desarrollo psicomotor en los pacientes afectados por el síndrome.

Son pocos los trabajos publicados centrados en éste aspecto del SWH, los más recientes^{6,16} muestran que la afectación cognitiva es más variable de lo descrita de manera clásica. Así, Battaglia describe en la serie más amplia publicada, (87 pacientes) un nivel de discapacidad intelectual leve en el 10% de los casos, moderada en el 25% de los mismos y grave en el 65% (no especifican en base a qué test o en base a qué clasifican en éstos tres grupos). En éste mismo trabajo, Battaglia evalúa específicamente algunos hitos del desarrollo psicomotor de los pacientes, encontrando datos representativos como que en el rango de edad de 2 a 12 años el 25% de los niños camina de manera independiente y el 20% con algún tipo de ayuda o soporte. El control de esfínteres lo alcanza el 10% de la muestra en el rango de edad de 8 a 14 años y consiguen una autonomía total para la alimentación en el 10% de los casos. A nivel de la comunicación, constata que se trata de uno de las habilidades más afectadas en éstos niños y refiere que el interés comunicativo va mejorando con la edad del paciente y que un 6% de la muestra consigue llegar a comunicarse por frases sencillas.

Si comparamos los datos de la serie de Battaglia con nuestra muestra, observamos unos porcentajes superiores a los arriba descritos, es decir, un mejor grado de desarrollo psicomotor. Tomamos también los resultados de otro estudio realizado en Alemania para comparar con nuestra muestra, apreciándose similares observaciones, tal y como se puede observar en la Tabla 21, previamente expuesta.

Sobre el aspecto comunicativo, subrayar que es el lenguaje expresivo el más afectado en éstos niños, sin embargo el interés comunicativo de éste colectivo no se ve igualmente afectado^{11,16} es más, se ve potenciado y mejorado con el tiempo mediante el empleo de métodos de comunicación aumentativa o no verbal. Parece que la afectación preferente del lenguaje expresivo está en relación con los síndromes cromosómicos 4p-, como se ha descrito de manera reciente³⁴. En el presente trabajo se interrogó específicamente a padres o cuidadores principales sobre aspectos comunicativos expresivos: tal y como se describe en el apartado de “Resultados”, algo más del 60% de los niños afectados por el SWH consigue comunicarse por medio de algún método de comunicación aumentativa (no verbal), por lo menos de manera parcial. En los trabajos publicados hasta la fecha se recoge únicamente la capacidad de comunicación mediante lenguaje verbal, no por métodos no verbales, lo cual nos parece una limitación para la descripción del desarrollo de éstos pacientes. En aquel aspecto observamos en la muestra española que el 46% de los niños emite palabras sueltas y hasta el 27% consigue comunicarse mediante frases cortas, porcentajes más favorables que los recogidos en estudios previos, tal y como hemos mencionado con anterioridad.

En línea con las observaciones de diferentes autores que correlacionan el tamaño de la deleción con la afectación clínica, también el aspecto de la comunicación³⁴, señalar que entre los pacientes que se comunican por frases en la muestra española, 7 presentan una deleción de tamaño pequeño, dos de tamaño medio y sólo uno presenta un tamaño de deleción grande.

Opinamos que el tratamiento apropiado y precoz encaminado a incentivar la comunicación (ya sea verbal como no verbal), resulta de gran utilidad en éstos pacientes. Otro dato a tener en cuenta es que los niños con SWH van consiguiendo ítems del neurodesarrollo a edades muy tardías, dato que debe pasar al conocimiento de las familias para alentar a continuar estimulando la comunicación y otros aspectos del neurodesarrollo en sus hijos.

No resulta sencillo cuantificar el grado de desarrollo psicomotor en una muestra de niños con importantes limitaciones comunicativas y de diversas edades. La serie más amplia publicada hasta la fecha, en 2008 (87 pacientes)⁶, hace referencia a una discapacidad cognitiva grave en el 87% de los casos y moderada en el 13% de los mismos. En la presente cohorte, se calificó el grado de retraso psicomotor (para cada paciente en función de su edad cronológica) como grave en el 37% de los casos y moderado en el 63%.

Éstos resultados no serían comparables por diferentes razones: la primera es el desconocimiento del baremo empleado por el grupo de Battaglia en su estudio y el segundo es que las edades medias de ambas muestras son diferentes (la española es de 8,3 años y la de el trabajo mencionado es de 5,6 años). Esto podría influir tanto en la manera de evaluar el grado

de desarrollo psicomotor alcanzado como en el hecho de que, según apuntan algunos autores, el nivel de desarrollo muestra cierta mejoría con la edad⁶.

Nuestras observaciones resultaron igualmente no comparables de manera óptima con otros trabajos, al no disponerse de variables objetivas para la graduación del nivel de desarrollo psicomotor y existir diferencias entre los tamaños muestrales. Sin embargo, si se pudo constatar en la cohorte del presente trabajo la existencia de una relación directa y estadísticamente significativa entre el grado de retraso del neurodesarrollo y el tamaño de la deleción portada. Se observó una relación entre ambas variables (Tablas 17 y 18), en consonancia lo descrito por otros autores como Zollino⁹. Parece existir una relación directa entre el tamaño de la deleción, la gravedad de la epilepsia y el grado retraso psicomotor.

5.1.3. Otras manifestaciones clínicas y Neuroimagen

Las malformaciones cardíacas pueden resultar graves en determinados casos, además de ser unos de los principales responsables de las cirugías en las primeras fases del desarrollo en los pacientes con SWH, es por ello que se recomienda realizar estudio cardiológico a todos los pacientes que se diagnostican de SWH^{6,22,29}, aunque en la mayoría de los casos en los que existe una malformación congénita, ésta es detectada de manera precoz por la clínica o la exploración perinatal. En la muestra estudiada se registraron en un 47% de los pacientes, porcentaje similar al descrito en la serie más grande publicada (50%)^{6,79}. Existen escasas referencias a la población adulta con SWH, menos refiriéndose a las manifestaciones cardiológicas, pero cabe destacar un trabajo en el que se hace referencia a la ausencia de nueva patología cardíaca diferente a la congénita en el adulto joven con el síndrome⁸³.

Las malformaciones o disfunciones genitoruinaras también se encuentran presentes en un porcentaje importante de los casos (60,5% de los pacientes de la muestra), resultando el reflujo vesicoureteral y la criptorquidia los más prevalentes. Cifras inferiores se registran en la serie de referencia⁶ (33%). Esta diferencia se podría explicar si se tiene en cuenta que en el estudio de Battaglia, hablan de defectos en el tracto urinario, sin tenerse en cuenta las malformaciones genitales (que sí se han incluido en la muestra española: hipospadias y criptorquidia principalmente)

En cuanto a las alteraciones neurosensoriales, registramos diferente patología visual (desde errores de refracción, estrabismo, hasta algún paciente con afectación del nervio óptico) en el 71,7% de los casos. La hipoacusia, en diferente grado, aparece como un problema en el 58% de los niños con el síndrome. Este porcentaje es similar al detectado en otras series (55%). Señalar que el que el niño precise un drenaje transtimpánico se ha codificado como problema auditivo. La presencia de una discapacidad visual o auditiva merma la calidad de vida y posibilidades de aprendizaje y con ello de mejoría en el desarrollo psicomotor de estos pacientes. Es por ello que se incide en la importancia de las revisiones oculares y de audición en éstos pacientes^{6,29,40-}

43

La presencia de un retraso del desarrollo psicomotor es un dato inicial que muchas veces, invita al médico a solicitar una RM craneal en un paciente, independientemente de que se disponga o no de un diagnóstico genético. En el momento de la recogida de datos, sólo tienen realizada ésta prueba el 59,3% de los niños, encontrándose alteraciones en la mitad de los casos. En la literatura revisada las anomalías estructurales del SNC aparecen hasta en el 80% de los individuos con SWH⁶. Las que se describen con más frecuencia son las que afectan al cuerpo calloso (adelgazamiento o agenesia parcial o total), así como la existencia de quistes periventriculares (éstos últimos en ausencia de otras causas que pudieran provocarlos como distrés perinatal, prematuridad o infección congénita)²⁴, aumento del tamaño de los ventrículos laterales (pero no por hidrocefalia sino que posiblemente por fusión de quistes periventriculares que suelen presentar éstos pacientes), atrofia cortico-subcortical, menor volumen de sustancia blanca, focos de hiperintensidad en T2 o hipoplasia o agenesia de los lóbulos cerebrales posteriores^{6,24,29,84,85}.

El hecho de que en la muestra analizada aparezcan anomalías estructurales del SNC con menor frecuencia de la esperable, no lo consideramos significativo, dado el escaso número de RM craneales realizadas y la edad de realización de muchas de ellas (por debajo de los 3 años), que puede impedir visualizar determinados trastornos de la migración neuronal o alteraciones en la mielinización, entre otros.

5.2. Sobre la epilepsia en los pacientes de la muestra

5.2.1. Características generales de la epilepsia

5.2.1.1. Prevalencia

Como era de esperar, la *prevalencia* de la epilepsia en la población con SWH en nuestro país parece ser del 87%, tal y como se refleja en diversos trabajos que describen una prevalencia de la epilepsia que oscila entre el 80 y el 100% de los casos^{6,10,19,21,50}. Es por ésto que la presencia de epilepsia sea una de las características clínicas consideradas como fundamentales o “nucleares” para el síndrome, hasta tal punto que de manera clásica no se planteaba el diagnóstico del síndrome sin que existiera epilepsia o bien anomalías en el trazado EEG. Hoy en día, a medida que se describen casos cada vez más leves, correspondientes generalmente a tamaños de deleción muy pequeños, se vienen describiendo algunos casos de SWH sin epilepsia. Un ejemplo de esto se encuentra en la muestra de éste mismo trabajo, donde 4 de los pacientes no han desarrollado epilepsia, superando todos ellos la edad de dos años (periodo crítico para el debut de la epilepsia en el síndrome)

5.2.1.2. Edad de debut

Esta epilepsia presenta una edad media de debut de 10,4 meses, con un rango que oscila entre los 1 y 24 meses, tal y como quedó reflejado en la Figura 15. La edad media y mediana de debut, que aparecen en la Tabla 3, así como el rango de edad de debut es prácticamente idéntico al descrito por otros autores^{10,19,21,50}.

Las edades de los pacientes que no presentan epilepsia en la muestra varían entre los dos y los 36 años. La paciente de más corta edad que se mantiene sin epilepsia estaría ya por encima del rango de edad de mayor riesgo de crisis.

Si comparamos éstos datos con los descritos en la serie más amplia publicada hasta la fecha⁶, en la que se analizan 87 pacientes en total, 81 de ellos epilépticos, observamos que existen mínimas diferencias y que el pico máximo de incidencia se sitúa entre los 6 a 12 meses, al igual que en la muestra española.

En la siguiente tabla, aportamos una comparación detallada entre los grupos de edad de debut epiléptico de la muestra española y los del mencionado trabajo (Tabla 22). En ella se puede comprobar cómo en ninguno de los pacientes de la muestra la epilepsia debuta más allá de los 24 meses. Además, prácticamente la mitad de los pacientes sufren su primera crisis epiléptica entre los 6 y los 12 meses de vida.

Edad debut de epilepsia. Comparación entre dos muestras		
Edad de debut de crisis	Trabajos	
	A. Battaglia (2008) ⁶ Porcentaje de pacientes (%)	R. Blanco (2015), ^{Fig. 15} Porcentaje de pacientes (%)
0 a 6 meses	21	21
6 a 12 meses	48	45
12 a 24 meses	21	33
24 a 36 meses	5	0
Imposible conocer fecha	5	0

Tabla 22. Edad de debut de la epilepsia en pacientes con SWH. Comparación de dos muestras, la del trabajo más amplio en número de casos publicado hasta la fecha y la del presente trabajo.

5.2.1.3. Tipo de crisis epilepticas

El tipo de crisis descrito es polimorfo, tal y como se indica en las escasas series publicadas al respecto. La mayoría de los pacientes presentan a lo largo de su vida más de un tipo de crisis. En la muestra estudiada, las que se describen con mayor frecuencia (Figura 16) son las TCG (73%), las generalizadas tipo Ausencias (48%) y las descritas como tónicas (39%).

En la serie de Battaglia⁶ los porcentajes descritos para crisis tipo TCG, Ausencias y tónicas son relativamente similares (74%, 33% y 18%, respectivamente). Un tipo de crisis descrito en menor porcentaje que en la muestra española son las de tipo parcial (36%) y las mioclónicas (33%), describiéndose en la serie de Battaglia ese tipo de crisis en el 12 y en el 7% de los pacientes respectivamente. Los autores del presente trabajo son conscientes de que éstas diferencias pueden deberse a diferencias en la nomenclatura y codificación de las crisis entre los diferentes profesionales y padres. Quizás las crisis descritas como TCG, las de tipo ausencia o las tónicas sean más difícilmente “confundibles” que las parciales o las mioclónicas, ya que una crisis parcial puede generalizarse posteriormente y las crisis descritas como “mioclónicas” puedan corresponder a la fase clónica de una CTCG, etc.

No se encuentra en ésta muestra ni en los trabajos publicados hasta la fecha⁶, una relación entre el tamaño de la delección del paciente y el predominio de uno u otro tipo de crisis epiléptica. Añadido a esto, en la muestra analizada, se encontró una relación estadísticamente significativa entre el tipo de crisis parciales y un peor grado de control de la epilepsia. Ésta

asociación no se encuentra en la literatura existente hasta la fecha y debe ser interpretada con cautela, dado el pequeño tamaño muestral del que se dispone.

5.2.1.4. *La fiebre como factor favorecedor de crisis*

Por otro lado, *la fiebre* aparece como claro *factor favorecedor* de crisis ya que en el 90,9% de los pacientes epilépticos de la muestra las crisis aparecen en el contexto de un proceso infeccioso febril. Sin embargo, en el 60,6% de los niños epilépticos de la muestra también sufren crisis fuera de éste contexto febril. En otros trabajos⁶ la fiebre aparece asociada a las crisis hasta en el 73% de los pacientes con SWH.

La presencia de crisis convulsivas durante procesos febriles se considera una entidad totalmente benigna en la población pediátrica sana. La situación es distinta cuando se trata de un niño afectado de cualquier tipo de cromosomopatía. En éste caso, las convulsiones en contexto febril se suelen considerar y tratar como epilepsia. Aclarado esto, cabe destacar un hallazgo en los resultados del análisis de la muestra española. Los niños con SWH que presentan sólo crisis en contexto febril presentan un mejor nivel de desarrollo que los que presentan crisis tanto con fiebre como sin ella. Ésta observación parece estar en relación con el conocimiento general sobre las crisis que suceden exclusivamente en contexto febril, parece que pese a que se presenten en niños portadores de una cromosomopatía siguen siendo relativamente más “benignas”. No se han hallado referencias a ésta reflexión en la literatura.

5.2.1.5. *Los estatus epilépticos*

Los estatus epilépticos se han descrito hasta en el 50% de los niños con epilepsia y SWH^{6,7,57}, dato prácticamente idéntico al recogido en la muestra española, donde registramos haber presentado por lo menos un estatus epiléptico en el 54,5% de los casos.

El número medio de estatus epilépticos por paciente fue de 5,7 y en el 78% de los casos, en por lo menos uno de éstos estatus el niño precisó ingresar en la UCIP. Estos últimos datos no han podido ser cotejados con los de otras series al no haberse encontrado publicaciones en éste sentido hasta la fecha (número medio de estatus por paciente y necesidad de ingreso en UCIP)

5.2.1.6. *Los fármacos antiepilépticos en los pacientes de la muestra*

Sobre los FAES empleados con mayor frecuencia, en la serie española objeto del presente trabajo, al igual que en otros estudios publicados, el ácido valproico parece ser el FAE más empleado y más eficaz. Battaglia destaca la utilidad en éstos niños del fenobarbital en las crisis tonicoclónicas generalizadas. Ninguno de los pacientes con SWH en España recibía fenobarbital en el momento de la recogida de los datos, sin embargo un 15% lo habían probado en etapas

precoces de su epilepsia. El fenobarbital es un FAE cuyo uso suele limitarse en Neuropediatría al periodo neonatal, procurándose sustituir por otro en etapas posteriores siempre y cuando resulte posible, debido al perfil de efectos adversos (sobre todo neurocognitivos) desfavorables que pueden aparecer con el uso crónico del fármaco.

Parece relevante incidir en la necesidad de realizar estudios como el presente con cierta regularidad debido al creciente número de fármacos anticomiciales que van apareciendo en el mercado. En una entidad como el SWH, la totalidad de los trabajos publicados que hacen alusión al tratamiento de la epilepsia en éstos pacientes con FAES cuyo desarrollo y comercialización se realizó hace más de 25 años (ácido valproico, fenobarbital, bromuros y benzodiazepinas). Únicamente en algunos trabajos más recientes se menciona el empleo y utilidad de otros FAES relativamente más nuevos como el levetiracetam (que cuenta ya con más de 15 años en el mercado). Ésta reflexión no pretende menospreciar la utilidad de un fármaco clásico y tan eficaz como el ácido valproico (a día de hoy, todavía de primera elección en muchas de las epilepsias y síndromes epilépticos infantiles) pero sí hacernos reflexionar sobre la necesidad de registrar y monitorizar el efecto de FAES de última generación en éstos pacientes ya que, como hemos descrito, suelen ser niños con múltiples afecciones sistémicas (función renal, digestiva, inmunológica) que pueden contraindicar el empleo de alguno de los fármacos clásicamente descritos como “efectivos” para las crisis en éstos pacientes.

Además, dado que en las primeras fases del desarrollo la epilepsia que presentan éstos niños puede resultar de difícil control y según parece, la presencia de estatus epilépticos va a ensombrecer el pronóstico neurocognitivo de los pacientes con éste síndrome, parece razonable ampliar la lista de FAES clásicamente “indicados” en los niños con SWH: ácido valproico, fenobarbital, levetiracetam y etosuximida (en ausencias refractarias al tratamiento en monoterapia con ácido valproico). Varios de los Neuropediatras participantes en el presente estudio han precisado emplear algunos fármacos antiepilépticos de nuevas generaciones, condicionados por diversas situaciones clínicas (refratariedad de crisis pese a dosis adecuadas de fármacos clásicos, intolerancia, efectos secundarios ...etc). Los FAES empleados se recogen en la Tabla 8 y como se puede observar, no parecen haber mostrado resultados favorables. Destacar el efecto de uno de ellos (la Lacosamida), empleado en seis pacientes y sin resultar útil en ninguno de ellos o la vigabatrina que obtuvo el mismo resultado en tres pacientes. El tercer fármaco más empleado en frecuencia (después de la indiscutible supremacía del ácido valproico y el levetiracetam) es la lamotrigina.

Otro dato a señalar pero que no permite en absoluto sacar conclusiones sólidas, es que tres de los pacientes de la muestra recibieron oxcarbacepina, fármaco que aparece como “contraindicado” clásicamente en los pacientes con el síndrome debido a su posible efecto de empeoramiento de las mioclonías: en dos de ellos no resultó eficaz pero hay un paciente que sigue con ella en el momento actual y con buen control de crisis.

5.2.2. Importancia de la epilepsia en el SWH

5.2.2.1. Curso natural de la epilepsia en el SWH

En el estudio de Battaglia⁶, donde se hace un seguimiento a medio plazo de algunos pacientes con el síndrome, parece apreciarse una mejoría en el control de crisis con la edad, llegándose incluso a considerarse a un elevado porcentaje de pacientes libres de crisis en la adolescencia. La media de edad de la muestra española (8 años) y el hecho de que la recogida de datos fuera realizada en un momento concreto en el tiempo, hace imposible poder corroborar ésta observación. No obstante, fue valorada la posibilidad de que existiera una relación estadísticamente significativa entre el grado de control de las crisis epilépticas (codificado éste desde 1 que corresponde a pacientes que llevan menos de un mes sin crisis hasta el 5, que corresponde a pacientes que llevan dos años o más libres de crisis) y la edad actual de cada paciente, sin obtenerse relación concluyente (es decir, los pacientes de mayor edad de la muestra no presentan necesariamente un mejor control de la epilepsia que los pacientes de más corta edad). En todo caso, se plantea realizar un seguimiento de ésta población, por lo que probablemente en pocos años se podrá ratificar o contradecir la hipótesis sobre la mejoría del curso de la epilepsia con la edad en el caso de la población con SWH en España.

Si es posible, no obstante, hacer comentarios sobre el grado de control de la epilepsia en la muestra española en el momento de la recogida de datos. Así, tal y como se describe en el apartado de “Resultados”, en el momento de recogida de datos, el 45% de los niños llevaban un periodo igual o superior a dos años sin crisis epilépticas y un 18% llevaban ya un año libre de crisis. En la serie de Battaglia⁶ describen que en el 81% de los pacientes epilépticos presentan un buen control de crisis. No especifican el periodo de tiempo libre de crisis que ellos han considerado para hablar de un buen control de crisis pero, si tenemos en cuenta el año de publicación del trabajo, en ése momento el consenso internacional exigía un año libre de crisis para hablar de epilepsia bien controlada. Asumiendo esto como cierto, el 64% de los niños con SWH en España, presentarían una epilepsia bien controlada en el momento de la recogida de datos.

En cuanto al número y tipo de fármacos empleados, destacar que el porcentaje de niños en monoterapia en la serie española es claramente superior al referido en el trabajo de Battaglia (52% frente al 21%), resultando éste un dato subrayable y que podría estar en consonancia con la actitud actual en el tratamiento de epilepsia en Neuropediatria, que aboga por la monoterapia o la politerapia racional.

5.2.2.2. Correlación gravedad epilepsia - Tamaño de deleción - Retraso psicomotor

Se ha encontrado en la muestra estudiada, una clara relación entre el tamaño de la deleción presentada por el paciente, el grado de retraso psicomotor, la presencia de estatus y el número de FAES ensayados hasta conseguir un adecuado control de la epilepsia. Esta relación se basa en el hecho de que los pacientes españoles con mayor tamaño de deleción son los que presentan un peor grado de desarrollo psicomotor, mayor número de estatus epilépticos y han precisado un mayor número de FAES para tratar su epilepsia (Tablas 12 a 20). Aclarar que se ha considerado que las variables que mejor reflejan la gravedad de la epilepsia son el número de estatus epilépticos sufridos y el número de FAES que se han precisado ensayar para controlar las crisis (el emplear número de FAES necesarios para controlar la crisis como indicador de mal control de la epilepsia parece justificado por razones clínicas obvias y por haberse encontrado una relación estadísticamente significativa entre ésta variable y el grado de control de la epilepsia en la muestra a estudio, tal y como se detalla en la Tabla 13)

Las variables arriba expuestas se interrelacionan entre sí, tal y como queda esquematizado en la Figura 21, que aparece bajo éste texto, impresionándonos dados los resultados y el conocimiento científico actual que el número de estatus epilépticos sufridos por los pacientes condiciona su neurodesarrollo y que probablemente cuanto mayor sea el tamaño de la deleción, más probabilidad existirá de presentar ambas características desfavorables.

Esta idea ha sido expuesta en diferentes trabajos^{6,50,54,68}, pero hasta nuestro conocimiento, nunca se habían expuesto todas éstas variables en una serie que permitiera hallar diferencias estadísticamente significativas.



Figura 21. Relaciones estadísticamente significativas entre distintas variables de la muestra: factores que influyen en el Desarrollo Psicomotor en pacientes con SWH en España. Se muestran los principales ítems con los que se ha detectado una asociación estadísticamente significativa en la muestra estudiada. De ésta manera, los niños con SWH estudiados presentan un peor grado de desarrollo psicomotor cuantos más estatus epilépticos sufran, mayor número de FAES hallan precisado para tratar su epilepsia, mayor tamaño de deleción presentan y más tempranamente debuten con su epilepsia. Por otro lado, presentan un mejor nivel de desarrollo psicomotor cuando sus crisis sólo se presentan en contexto de fiebre

En la amplia serie de Battaglia⁶ no se halló asociación entre el tamaño de la deleción presentada por los pacientes y el tipo de crisis, el control de la epilepsia o la edad de inicio de la misma. Sin embargo, en la muestra objeto de estudio se encontró una relación estadísticamente significativa entre el número de FAES probados para controlar las crisis y el tamaño de la deleción (a mayor tamaño, el paciente ha precisado probar un mayor número de FAES). Se podría considerar la variable “número de FAES recibidos” como marcador de un mal control de la epilepsia, pudiéndose extrapolar entonces que existe una relación estadísticamente significativa entre el tamaño de la deleción y el mal control de crisis (peor control de las crisis epilépticas cuanto mayor sea el tamaño de la deleción), todo ello en la línea de lo expuesto previamente

Otro hallazgo destacable en el análisis de datos de la muestra española y que parece apoyar igualmente la hipótesis de que la epilepsia puede condicionar el nivel de desarrollo psicomotor en éstos niños es el hecho de que los pacientes con SWH de la presente muestra que presentan un desarrollo psicomotor más alterado presentan una edad de debut de las crisis epilépticas menor que los que presentan un mejor nivel de desarrollo psicomotor, información que quedó reflejada con anterioridad en la Tabla 20. No se han encontrado trabajos publicados referentes a éste aspecto.

En el presente trabajo se buscó la presencia de una relación significativa entre el grado de control de crisis y otras variables como la edad actual, la edad al diagnóstico, la edad de debut de la epilepsia o el tiempo de evolución de la misma. No encontramos asociación estadísticamente significativa entre ninguna de dichas variables.

5.2.2.3. ¿Patrón electroencefalográfico común?

Tal y como se comentó previamente, se han descrito patrones electroencefalográficos sugestivos para el Síndrome de Wolf-Hirschhorn^{18,19,51,56-58}. En el presente trabajo presentamos la serie más amplia publicada hasta la fecha de trazados EEG (112 trazados, correspondientes a 23 pacientes diferentes), habiendo sido todos revisados por el mismo observador.

Según diferentes estudios se reconocen tres tipos de anomalías electroencefalográficas para esta cromosomopatía (cuatro si consideramos la lentificación de la actividad basal), ya descritas con anterioridad⁵⁷

Podemos extraer de los datos analizados algunas conclusiones, como que la mayoría de los pacientes estudiados presentaban un actividad basal anormal, lentificada y no acorde con su edad cronológica, lo que resulta habitual en pacientes con patologías encefalopáticas. Se comentó en los resultados que sólo 4 niños presentaron una actividad basal normal en todos sus registros (aunque además se detectaran grafoelementos del tipo PO). Esos 4 pacientes se encuentran clasificados en el grupo de niños con tamaño de deleción pequeña y menor

afectación del desarrollo psicomotor. Al no disponer de trazados EEG de la totalidad de la muestra, no podemos realizar un análisis estadístico adecuado.

Por otro lado, señalar que ninguno de los casos estudiados presentó normalidad en la totalidad de sus trazados EEG, de modo que si en algún momento el trazado EEG había sido informado como normal, tanto por su actividad basal como por la ausencia de grafoelementos considerados patológicos, en sucesivos registros aparece algún tipo de anomalía. Debido a que el número de trazados por paciente no es homogéneo, no se ha podido obtener conclusiones con potencia estadística pero sí sugerir que el obtener un único trazado EEG en éstos pacientes normal no excluye en absoluto que en poco tiempo torne a patológico, lo que hace recomendable realizar estudios EEG con cierta periodicidad (sobre todo para detectar y tratar crisis sutiles como las ausencias atípicas, características del síndrome).

La patología específica que hemos observado durante el análisis de 112 trazados EEG correspondientes a 23 de los pacientes de la muestra ha sido la punta-onda, habitualmente generalizada y en menor medida lateralizada o focalizada. La siguiente anomalía en número son los complejos PO-PPO, patrones de los que habla la literatura, seguido por la OA-OL (onda aguda-onda lenta) que es el otro patrón hallado en el SWH (Tabla 9)

Por lo que podemos concluir que si bien no existe un patrón específico, la punta y polipunta-onda y la OA-OL que se describen en la bibliografía, también son los grafoelementos más hallados en nuestro estudio. No obstante es importante recalcar que la actividad basal enlentecida es otro de los hallazgos más consistentes en el SWH. Éstos hallazgos son independientes de las crisis.

Son varios los autores que publican casos donde se habla de éstos patrones EEG en pacientes afectados por el síndrome^{18,19,51,56-58}. No obstante, suelen ser casos aislados o pequeñas series, de modo que la generalización de éstos patrones resulta compleja. A todo esto hay que añadir la variabilidad interobservador, ya que son casos aislados o series pequeñas, de diferentes Centros, países o continentes, es por ello que consideramos que la muestra presentada en éste trabajo puede ser una de las más representativas de las publicadas hasta la fecha.

5.3. Sobre los resultados de los estudios genéticos

5.3.1. El proceso diagnóstico genético

Ante la presencia de las características nucleares ya descritas (fenotipo, epilepsia, fallo de medro y retraso psicomotor), el neuropediatra y/o el genetista pueden sospechar la presencia del síndrome y confirmarlo mediante estudios genéticos. Como ya ha sido mencionado, el CMA suele ser la técnica de elección para detectar la delección.

En el momento actual se reconoce que con relativa frecuencia estos pacientes presentan alteraciones genéticas añadidas a la delección como traslocaciones no balanceadas, duplicaciones u otras, de aquí la necesidad de realizar a los pacientes con sospecha del síndrome una técnica como el CGH-Array, tal y como se ha detallado previamente^{9,70,79,68}.

5.3.2. El tamaño de la delección

Los primeros trabajos publicados relacionaban el tamaño de la delección con la gravedad del cuadro en todos sus aspectos: cuanto mayor fuera la delección, había un fenotipo más severo o marcado, mayores malformaciones asociadas, peor desarrollo psicomotor y una epilepsia más rebelde al tratamiento con un mayor número de crisis/estatus.

A medida que se ha ido avanzado en el estudio del síndrome, gracias a la aplicación de técnicas de mayor resolución y a la detección y notificación de casos más leves, parece observarse que es el hecho de que determinados genes se vean afectados por la delección lo que va a condicionar que exista una epilepsia o no, que ésta sea más o menos agresiva y que, el curso de ésta (en especial la presencia de estatus epilépticos de repetición) es la que condicionarán en gran medida, el desarrollo psicomotor del niño.

La visión previa y la actual no son del todo excluyentes ya que, cuanto mayor sea el tamaño de la delección, mayor es la probabilidad de que se vean afectados un mayor número de genes “candidatos” tanto para la epilepsia como para otros hallazgos fenotípicos y/o malformaciones asociadas. Esto queda reflejado en los resultados del presente trabajo.

5.3.3. Estudio de genes “candidatos” para la epilepsia en la muestra

En el momento actual, tal y como se describe en la introducción, parecen haberse descrito como genes implicados en el desarrollo de la epilepsia en el SWH (también conocidos como “genes candidatos”) el LETM1, CTBP1 y CPLX1 y PIGG^{9,31,59-64}.

Todos los pacientes de la muestra salvo dos presentan una delección que afecta a todos estos genes “candidatos”. Las dos excepciones corresponden a los pacientes con las dos delecciones más pequeñas de la muestra. Cabe destacar que en todos los casos las delecciones son terminales salvo en un caso, que resulta intersticial y que corresponde a la delección con menor tamaño de la muestra. Son precisamente las excepciones las que contribuyen al conocimiento íntimo de la función de cada uno de los genes que se estudian en el síndrome.

Los trabajos más recientes concluyen que el gen candidato para la epilepsia inicialmente descrito, el LETM1, parece no ser el único responsable de la epilepsia y que cada vez son más los casos aislados publicados en pacientes con el síndrome y epilepsia que no presentan delección de éste gen. En el caso de la muestra analizada, los resultados apoyan tal hipótesis por dos de los casos estudiados, que se corresponden con las excepciones previamente expuestas. Así tenemos que:

- El gen LETM1 aparece como conservado (no deleccionado) en sólo uno de los pacientes de la muestra (identificado como ID14) y que éste paciente presenta epilepsia (Figura 19, Tabla 12)
- Otro paciente (identificado como ID29), que presenta la delección de menor tamaño de la muestra, conserva los genes CPLX1, CTBP1 y PIGG mientras que ha perdido el gen LETM1. El paciente cuenta ya con algo más de ocho años de edad y no ha desarrollado epilepsia. (Figura 19, Tabla 12)

Por lo tanto, el presente trabajo contradice a los estudios clásicos^{54,71-73} sobre el origen de la epilepsia en el SWH y apoya a los más modernos^{9,31,59-64,67,70}.

En cuanto a éstos “genes candidatos”, descritos más recientemente⁶², cabe destacar que en uno de los cuatro pacientes sin epilepsia, conserva los genes CPLX1, CTBP1 y PIGG. El resto de pacientes estudiados, todos presentan delección de los genes CPLX1, CTBP1 y PIGG. Ésto apoyaría en parte la teoría de que la pérdida de éstos genes puede tener responsabilidad en la aparición de la epilepsia en el síndrome^{63,67}. No obstante, deben existir otros factores añadidos ya que los otros tres pacientes no epilépticos de la muestra han perdido los genes “candidatos”. Uno de los futuros proyectos de basados en el presente trabajo será el tratar de identificar

éstos factores que condicionan la aparición de la epilepsia. Es posible que la presencia de duplicaciones sobreañadidas en algunos de los casos, pueda influir en cierta manera.

La importancia de los datos expuestos reside en que son muy escasos los trabajos que exponen la teoría de los nuevos “genes candidatos” para el desarrollo de la epilepsia y que se trata de trabajos recientes^{62,67}. Los resultados del presente trabajo apoyarían la más reciente línea de investigación actual.

6. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- A. Ofrecemos una descripción completa y actualizada de toda la población con SWH en nuestro país (asumiendo que los casos diagnosticados se han puesto en contacto con la AESWH). Las manifestaciones clínicas de la muestra estudiada son prácticamente superponibles a las descritas en series previas. Pese a que existe una serie más amplia publicada, ni en ésta ni en otras de las existentes en la literatura hasta la fecha se ofrece una descripción tan pormenorizada del síndrome incluyéndose, además de las manifestaciones clínicas típicas, otras menos frecuentes y el grado de desarrollo psicomotor y dependencia de los pacientes. Pese a limitaciones en la comparación de muestras, parece que los pacientes de la presente muestra, presentan un nivel de desarrollo similar o incluso superior al de otras muestras publicadas en los últimos 15 años.
- B. La epilepsia afecta al 87% de los pacientes con SWH en nuestro país. En el momento de la recogida de datos para el presente estudio, los pacientes que no presentaban epilepsia ya superaban la edad de dos años, habiendo superado por tanto la edad de riesgo para el debut de la epilepsia.
- C. Aportamos una descripción pormenorizada sobre las características electroclínicas de la epilepsia en los pacientes de la muestra. Podemos concluir que la primera crisis aparece en la totalidad de los casos antes de los dos años de vida, que existe una importante predisposición en éstos pacientes para desarrollar estatus (55%) y que el tipo de crisis descritas es polimorfo, con especial predominio de las ausencias. Los fármacos más empleados en nuestro medio para el control de crisis son el ácido valproico y el levetiracetam. En algunos pacientes se han ensayado FAES de última generación con escasa respuesta. Destacar también que existe una elevada proporción de pacientes en mono o biterapia, dato que sugiere una buena praxis neuropediátrica y un nivel aceptable de control de crisis en la población española (el 64% de los pacientes libres de crisis en el último año)
- D. Analizados un total de 112 trazados electroencefalográficos, se concluye que si bien no existe un patrón específico, sí se registran con elevada frecuencia grafoelementos descritos en la literatura (PO, PPO, OA-OL), además de un enlentecimiento de la actividad basal en el EEG. Sin embargo, no se trata de un patrón tan característico como el registrado en otras cromosomopatías.
- E. Se confirma, por primera vez mediante asociaciones estadísticamente significativas que el retraso del desarrollo psicomotor de los pacientes con SWH en nuestro País guarda relación directa con el número de estatus epilépticos sufridos, una edad más precoz en el debut de la epilepsia, un mayor tamaño de deleción portada y el haber precisado un mayor número de FAES para controlar su epilepsia. El retraso del desarrollo presenta una relación inversa con el haber presentado crisis sólo en contexto febril (de manera que los pacientes que sólo sufren crisis durante procesos febriles presentan un mejor grado de desarrollo psicomotor

F. Se aporta información genética que apoya la reciente teoría de que el gen LETM1 no es el único responsable del desarrollo de la epilepsia en el SWH. Además de esto, se describe que sólo dos de los pacientes de la muestra conservan los nuevos “genes candidatos” para la epilepsia (CPLX1,CTBP1,PIGG). Uno de éstos pacientes no presenta epilepsia pese a presentar una edad suficiente como para no esperar que la desarrolle. Esta información apoya en parte las nuevas líneas de investigación sobre el papel de éstos genes en el desarrollo de la epilepsia. No obstante, dado que los otros tres pacientes no epilépticos de la muestra sí presentan deleciones que afectan a mencionados genes, es de esperar que existan otros factores que condicionen el desarrollo de crisis.



7. REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

1. Battaglia A, South S, Carey J. Clinical utility gene card for: Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Eur J Hum Genet* 2011;19(8):34-6
2. Wright TJ, Rieke DO, Denison K, Abmayr S, Cotter PD, Hirschhorn K, et al. A transcript map of the newly defined 165 kb Wolf-Hirschhorn syndrome critical region. *Hum Mol Genet.* 1997; 6(2):317-24.
3. Hajdu I, Ciccio A, Lewis SM, Elledge SJ. Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 is involved in the cellular response to DNA damage. *Proc Natl Acad Sci U S A.*2011;108(32):13130-4.
4. Hammond P, Hannes F, Suttie M, Devriendt K, Vermeesch JR, Faravelli F, et al. Fine-grained facial phenotype-genotype analysis in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Eur J Hum Genet* 2011;27: 234-8
5. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010; 14;86: 749-64.
6. Battaglia A, Filippi T, Carey JC. Update on the clinical features and natural history of wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2008; 15;148c(4):4-6246:51.
7. Wolf U, Reinwein H, Porsh R, Schroter R, Bartsch. Defizient am den kurze Armen eines chromosomes nr.4. *Humangenetik* 1965;1:397-413.
8. Hirschhorn K, Cooper HL, Firschein IL. Deletion of short arms of chromosome 4-5 in a child with defects of midline fusion. *Humangenetik.*1965;1(5):479-82.
9. Zollino M, Murdolo M, Marangi G, Pecile V, Galasso C, Mazzanti L, et al. On the Nosology and Pathogenesis of Wolf-Hirschhorn Syndrome: Genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and Literature review. *Am J M Genet Part C Semin Genet* 2008; 148C:257-69.
10. Battaglia A, Filippi T, South ST, Carey JC. Spectrum of epilepsy and electroencephalogram patterns in Wolf-Hirschhorn syndrome: experience with 87 patients. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51(5):337-8.
11. Fisch GS, Grossfeld P, Falk R, Battaglia A, Youngblom J, Simensen R. Cognitive-behavioral features of Wolf-Hirschhorn syndrome and other subtelomeric microdeletions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;(4):417-26.

12. Miller O.J, Breg W.R, Warburton D.A, Miller DA, DeCapoa A, Allderdice PW, et al. Partial deletion of the short arm of chromosome no. 4(4p-): clinical studies in five unrelated patients. *J Pediatr* 1970; 77: 792-801.
13. Kanazawa N, Kawai I. Epileptic seizures in the 4p- syndrome: report of two cases. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1991; 45:653-59.
14. Kerzendorfer C, Hannes F, Colnaghi R, Abramowicz I, Carpenter G, Vermeesch JR et al. Characterizing the functional consequences of haploinsufficiency of NELF-A (WHSC2) and SLBP identifies novel cellular phenotypes in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Hum Mol Genet* 2012; 21(10): 2181-93.
15. Álvarez-Valiente H, Cuervo N, Hechavarría D, Dorado J, Seisdedos G. Síndrome de WolfHirschhorn. *Cartas al Director. Rev Neurol* 1999; 28(9): 925-930 .
16. Fisch GS, Carpenter N, Howard-Peebles PN, Holden JJ, Tarleton J, Simensen R, et al. Developmental trajectories in syndromes with intellectual disability, with a focus on Wolf-Hirschhorn and its cognitive-behavioral profile. *Am J Intellect Dev Disabil* 2012; 117(2):167-79.
17. Marshall AT. Impact of chromosome 4p- syndrome on communication and expressive language skills: a preliminary investigation. *Lang Speech Hear Serv Sch* 2010; 41(3):265-76.
18. Valente K.D, Freitas A, Fiore L.A, Ae Kim C. A study of EEG and epilepsy profile in Wolf-Hirschhorn síndrome and considerations regarding its correlation with other chromosomal disorders. *Brain and Development* 2003; 25:283-87.
19. Battaglia A, Carey J. Seizure and EEG patterns in Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Brain and Development* 2005; 27:362-64.
20. Singh R, Gardner RJ, Crossland KM, Sheffer IE, Berkovic SF. Chromosomal abnormalities and epilepsy: a review for clinicians and gene hunters. *Epilepsia* 2002; 43:127-40.
21. Battaglia A, Carey JC, Wright TJ. Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Adv Pediatr* 2001; 48:75-113.
22. Battaglia A, Carey JC, Cederholm P, Viskochil DH, Brothman AR, Galasso C. Natural history of Wolf-Hirschhorn syndrome: experience with 15 cases. *Pediatrics* 1999; 103:830-6.
23. Meloni A, Shepard RR, Battaglia A, Wright TJ, Carey JC. Wolf-Hirschhorn syndrome: correlation between cytogenetics, FISH and severity of disease. *Am J Hum Genet* 2008; 45(2):71-80.

24. Verbrugge J, Choudhary AK, Ladda R. Tethered cord, corpus callosum abnormalities and periventricular cysts in Wolf-Hirschhorn syndrome. Report of two cases and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A(10):2280-4.
25. Sifakis S, Manolakosn E, Vetro A, Kappou D, Peitsidis P, Kontodiou M, et al. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome confirmed by comparative genomic hybridization array: report of two cases and review of the literature. *Molecular Cytogenetics* 2012, 5:12.
26. Guthrie RD, Aase JM, Asper AC, Smith DW. The 4p- syndrome. A clinically recognizable chromosomal deletion syndrome. *Am J Dis Child*. 1971; 122(5):421-5.
27. Pitt DB, Rogers JG, Danks DM. Mental retardation, unusual face, and intrauterine growth retardation: a new recessive syndrome? *Am J Med Genet*. 1984; 19(2):307-13.
28. Levailant JM, Touboul C, Sinico M, Vergnaud A, Serero S, Druart L, et al. Prenatal forehead edema in 4p- deletion: the 'Greek warrior helmet' profile revisited. *Prenat Diagn*. 2005; 25(12):1150-5.
29. Battaglia A, Carey JC, Viskochil DH, Cederholm P, Opitz JM. Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS): a history in pictures. *Clin Dysmorphol*. 2000;9(1):25-30.
30. Paradowska-Stolarz I. Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) - literature review on the features of the syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2014; 23(3):485-9.
31. Maas NM; Van Buggenhout G, Hannes F, Thienpont B, Sanlaville D, Kok K, et al. Genotype-phenotype correlation in 21 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome using high resolution array comparative genome hybridization (CGH). *J Med Genet* 2008; 45(2):71-80.
32. Iijima S, Ohzeki T. Extremely low birthweight infant with wolf-hirschhorn syndrome: a dilemma in determination of the optimal timing of delivery. *Clin Med Case Rep*. 2008 16; 1:37-40.
33. Antonius T, Draaisma J, Levichenko E, Knoers N, Renier W, van Ravenswaaii C. Growth charts for Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome (0-4 years of age). *Eur J Pediatr* 2008; 167:807-10.
34. Marshall AT. Impact of chromosome 4p- syndrome on communication and expressive language skills: a preliminary investigation. *Lang Speech Hear Serv Sch*. 2010; 41(3):265-76.
35. Zollino M, Di Stefano C, Zampino G, Mastroiacovo P, et al. Genotype-phenotype correlations and clinical diagnostic criteria in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet*. 2000; 94:254-61.
36. Battaglia A, Guerrini R. Chromosomal disorders associated with epilepsy. *Epileptic Disord*. 2005;7(3):181-92.

37. Parmeggiani A, Posar A, Giovannini S, Giovanardi-Rossi P. Epilepsy in chromosomal abnormalities: an Italian sample. *J Child Neurol.* 2005; 20(5):419-23.
38. Wieczorek D, Krause M, Majeswski F, Albrecht B, Horn D, Riess O, et al. Effect of the size of the deletion and clinical manifestation in Wolf-Hirschhorn syndrome: analysis of 13 patients with a de novo deletion. *Eur J Hum Genet* 2000;8:519-26.
39. Johnson VP, Altherr MR, Blake JM, Keppen LD. FISH detection of Wolf-Hirschhorn syndrome: exclusion of D4F26 as critical site. *Am J Med Genet.* 1994;52(1):70-4.
40. Dickmann A, Parrilla R, Salerni A, Savino G, Vasta I, Zollino M, et al. Ocular manifestations in Wolf-Hirschhorn syndrome. *vJ AAPOS.* 2009; 13(3):264-7.
41. Finzi S, Pinto CF, Wiggs JL. Molecular and clinical characterization of a patient with a chromosome 4p deletion, Wolf-Hirschhorn syndrome, and congenital glaucoma. *Ophthalmic Genet.* 2001; 22(1):35-41.
42. Wu-Chen WY, Christiansen SP, Berry SA, Engel WK, Fray KJ, Summers CG. Ophthalmic manifestations of Wolf-Hirschhorn syndrome. *J AAPOS.* 2004; 8(4):345-8.
43. Ulualp SO, Wright CG, Pawlowski KS, Roland PS. Histopathological basis of hearing impairment in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Laryngoscope.* 2004; 114(8):1426-30.
44. Grisaru S, Ramage IJ, Rosenblum ND. Vesicoureteric reflux associated with renal dysplasia in the Wolf-Hirschhorn syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14(2):146-8.
45. Ferrara P, Del Bufalo F, Nicoletti A, Romano V, Gatto A, Leoni C, et al. Wolf-Hirschhorn syndrome with improvement of renal function. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(5):1283-4.
46. Hanley-Lopez J, Estabrooks LL, Stiehm R. Antibody deficiency in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Pediatr.* 1998; 133(1):141-3.
47. Marte A, Indolfi P, Ficociello C, Russo D, Oreste M, Bottigliero G, et al. Inflammatory myofibroblastic bladder tumor in a patient with wolf-hirschhorn syndrome. *Case Rep Urol.*[Internet]. 2013 [citado Octubre 2015];2013:675059. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/criu/2013/675059/>
48. Sharathkumar A, Kirby M, Freedman M, Abdelhaleem M, Chitayat D, Teshima IE, et al. Malignant hematological disorders in children with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A.* 2003 Jun 1;119A(2):194-9.
49. Shanske AL, Yachelevich N, Ala-Kokko L, Leonard J, Levy B. Wolf-Hirschhorn syndrome and ectrodactyly: New findings and a review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A(1):203-8.

50. Kagitani-Shimono K, Imai K, Otani K, Kamio N. et al. Epilepsy in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-). *Epilepsia*. 2005; 46:150-5.
51. Battaglia D, Zampino G, Zollino M, Mariotti P, Acquafondata C, Lettori D, et al. Electroclinical patterns and evolution of epilepsy in the 4p- syndrome. *Epilepsia*. 2003; 44(9):1183-90.
52. Worthington JC, Rigby AS, Quarrell OW. Seizure frequency in adults with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*. 2008 Oct 1;146A(19):2528-31.
53. Shannon NL, Maltby EL, Rigby AS, Quarrell OW. An epidemiological study of Wolf-Hirschhorn syndrome: life expectancy and cause of mortality. *J Med Genet*. 2001; 38(10):674-9.
54. Galasso C, Lo-Castro A, El-Malhany N, Zollino M, Murdolo M, Orteschi D, et al. Mild Wolf-Hirschhorn phenotype in a girl with unbalanced t(4p;12p) translocation without seizures. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A(1):258-61.
55. Unalp A, Uran N, Giray O, Ercal D. A case of Wolf-Hirschhorn syndrome progressing to resistant epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2007; 37(2):140-3.
56. Zankl A, Addor MC, Maeder-Ingvar MM, Schorderet DF. A characteristic EEG pattern in 4p-syndrome: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2001; 160(2):123-7.
57. Sgrò V, Riva E, Canevini MP, Colamaria V, Rottoli A, Minotti L, et al. 4p(-) syndrome: a chromosomal disorder associated with a particular EEG pattern. *Epilepsia*. 1995; 36(12):1206-14.
58. Mitić V, Cuturilo G, Novaković I, Dimitrijević N, Damnjanović T, Dimitrijević A, et al. Epilepsy in a child with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Srp Arh Celok Lek*. 2011; 139(11-12):795-9.
59. Endeley S, Fuhry M, Pak SJ, Zabel BU, Winterpacht A. LETM1, a novel gene encoding a putative EF-hand Ca(2+)-binding protein, flanks the Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) critical region and is deleted in most WHS patients. *Genomics*. 1999;60(2):218-25.
60. Rauch A, Schellmoser S, Kraus C, Dörr HG, Trautmann U, Altherr MR, et al. First known microdeletion within the Wolf-Hirschhorn syndrome critical region refines genotype-phenotype correlation. *Am J Med Genet*. 2001; 99(4):338-42.
61. South ST, Bleyl SB, Carey JC. Two unique patients with novel microdeletions in 4p16.3 that exclude the WHS critical regions: implications for critical region designation. *Am J Med Genet A*. 2007; 143A(18):2137-42.

62. Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, et al. Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014; 164A(3):597-609.
63. Faravelli F, Murdolo M, Marangi G, Bricarelli FD, Di Rocco M, Zollino M. Mother to son amplification of a small subtelomeric deletion: a new mechanism of familial recurrence in microdeletion syndromes. *Am J Med Genet A*. 2007; 143A(11):1169-73.
64. Misceo D, Barøy T, Helle JR, Braaten O, Fannemel M, Frengen E. 1.5Mb deletion of chromosome 4p16.3 associated with postnatal growth delay, psychomotor impairment, epilepsy, impulsive behavior and asynchronous skeletal development. *Gene*. 2012; 507(1):85-91.
65. Boyd SG, Harden A, Patton MA. The EEG in early diagnosis of the Angelman (happy puppet) syndrome. *Eur J Pediatr*. 1988; 147(5):508-13.
66. Laan LA, Renier WO, Arts WF, Buntinx IM, vd Burgt IJ, Stroink H, et al. Evolution of epilepsy and EEG findings in Angelman syndrome. *Epilepsia*. 1997; 38(2):195-9.
67. Zollino M, Orteschi D, Ruitter M, Pfundt R, Steindl K, Cafiero C, et al. Unusual 4p16.3 deletions suggest an additional chromosome region for the Wolf-Hirschhorn syndrome-associated seizures disorder. *Epilepsia*. 2014; 55(6):849-57.
68. Zollino M, Lecce R, Fischetto R, Murdolo M, Faravelli F, Selicorni A, et al. Mapping the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype outside the currently accepted WHS critical region and defining a new critical region, WHSCR-2. *Am J Hum Genet*. 2003; 72(3):590-7.
69. Jiang D, Zhao L, Clish CB, Clapham DE. Letm1, the mitochondrial Ca²⁺/H⁺ antiporter, is essential for normal glucose metabolism and alters brain function in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(24):E2249-54.
70. Andersen EF, Carey JC, Earl DL, Corzo D, Suttie M, Hammond P, et al. Deletions involving genes WHSC1 and LETM1 may be necessary, but are not sufficient to cause Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2014; 22(4):464-70.
71. Zhang X, Chen G, Lu Y, Liu J, Fang M, Luo J, et al. Association of mitochondrial LETM1 with epileptic seizures. *Cereb Cortex*. 2014; 24(10):2533-40.
72. McQuibban AG, Joza N, Megighian A, Scorzeto M, Zanini D, Reipert S, et al. A Drosophila mutant of LETM1, a candidate gene for seizures in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Hum Mol Genet*. 2010; 19(6):987-1000.

73. Dimmer KS, Navoni F, Casarin A, Trevisson E, Ende S, Winterpacht A, et al. LETM1, deleted in Wolf-Hirschhorn syndrome is required for normal mitochondrial morphology and cellular viability. *Hum Mol Genet.* 2008; 17(2):201-14.
74. Bayindir B, Piazza E, Della Mina E, Limongelli I, Brustia F, Ciccone R, et al. Dravet phenotype in a subject with a der(4)t(4;8)(p16.3;p23.3) without the involvement of the LETM1 gene. *Eur J Med Genet.* 2013; 56(10):551-5.
75. Chinnadurai G. Transcriptional regulation by C-terminal binding proteins. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39(9):1593-607.
76. Simon R, Bergemann AD. Mouse models of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2008; 148C(4):275-80.
77. Garriga-Canut M, Schoenike B, Qazi R, Bergendahl K, Daley TJ, Pfender RM, et al. 2-Deoxy-D-glucose reduces epilepsy progression by NRSF-CtBP-dependent metabolic regulation of chromatin structure. *Nat Neurosci.* 2006; 9(11):1382-7.
78. Estabrooks LL, Breg WR, Hayden MR, Ledbetter DH, Myers RM, Wyandt HE, et al. Summary of the 1993 ASHG ancillary meeting "recent research on chromosome 4p syndromes and genes". *Am J Med Genet.* 1995; 55(4):453-8.
79. Wieczorek D, Krause M, Majewski F, Albrecht B, Horn D, Riess O, et al. Effect of the size of the deletion and clinical manifestation in Wolf-Hirschhorn syndrome: analysis of 13 patients with a de novo deletion. *Eur J Hum Genet.* 2000; 8(7):519-26.
80. Gandelman KY1, Gibson L, Meyn MS, Yang-Feng TL. Molecular definition of the smallest region of deletion overlap in the Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Hum Genet.* 1992; 51(3):571-8.
81. Wilson MG, Towner JW, Coffin GS, Ebbin AJ, Siris E, Brager P. Genetic and clinical studies in 13 patients with the Wolf-Hirschhorn syndrome [del(4p)]. *Hum Genet.* 1981; 59(4):297-307.
82. Fisch GS, Battaglia A, Parrini B, Youngblom J, Simensen R. Cognitive-behavioral features of children with Wolf-Hirschhorn syndrome: preliminary report of 12 cases. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2008 15; 148C(4):252-6.
83. Marcelis C, Schrandt-Stumpel C, Engelen J, Schoonbrood-Lenssen A, Willemse A, Beemer F, et al. Wolf-Hirschhorn (4P-) syndrome in adults. *Genet Couns.* 2001; 12(1):35-48.
84. Righini A, Ciosci R, Selicorni A, Bianchini E, Parazzini C, Zollino M, et al. Brain magnetic resonance imaging in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Neuropediatrics.* 2007; 38(1):25-8.

85. Debost-Legrand A, Goumy C, Laurichesse-Delmas H, Déchelotte P, Beaufrère AM, Lémery D et al. Prenatal ultrasound findings observed in the Wolf-Hirschhorn syndrome: data from the registry of congenital malformations in Auvergne. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2013; 97(12):806-11.

8. ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y ADENDUM

- Índice de Figuras
- Índice de Tablas
- Índice de Adendum

FIGURAS

<u>Título de la figura</u>	<u>Página</u>
Figura 1. Ejemplo de cariotipo	10
Figura 2. Imagen de FISH	12
Figura 3. Representación esquemática del fundamento de la técnica de CGH-array.	14
Figura 4. Resultado del CGH-array en dos pacientes afectados por el SWH	15
Figura 5. Fenotipo característico de casos pediátricos con SWH	20
Figura 6. Registro EEG de paciente con SWH	29
Figura 7. Registro EEG de paciente con SWH durante sueño	30
Figura 8. Registro EEG de paciente de 9 meses con SWH	31
Figura 9. Registro EEG de paciente de 5 años con SWH	32
Figura 10. Cromosoma 4, representación de región delecionada y localización de principales genes afectados en pacientes con SWH	38
Figura 11. Peso en función la edad gestacional	58
Figura 12.1. Fenotipo de algunos de los pacientes de la muestra con SWH	59
Figura 12.2. Fenotipo de algunos de los pacientes de la muestra con SWH	60
Figura 12.3. Fenotipo de algunos de los pacientes de la muestra con SWH	61
Figura 13. Representación geográfica del origen de la información recogida	62
Figura 14. Principales manifestaciones clínicas recogidas en la muestra de pacientes con SWH en España.	65
Figura 15. Edad de debut de la epilepsia	67
Figura 16. Tipos de crisis epilépticas en los pacientes de la muestra.	69
Figura 17. Control de crisis en la muestra de pacientes epilépticos con SWH	72
Figura 18.1. Imagen de trazado EEG correspondiente a paciente con ID 20 en la tabla 9	78
Figura 18.2. Imagen de trazado EEG correspondiente a paciente con ID 21 en la tabla 9	79
Figura 18.3. Imagen de trazado EEG correspondiente a paciente con ID 23 en la tabla 9	80
Figura 18.4. Imagen de trazado correspondiente a paciente con ID 23 en la tabla 9	81
Figura 19. Representación gráfica de los reordenamientos 4p- en la cohorte española de pacientes con SWH. Se puede apreciar los diferentes tamaños de deleción en cada paciente.	88
Figura 20. Asociación entre las diferentes manifestaciones clínicas y presentar deleción aislada o asociada a duplicación.	90
Figura 21. Relaciones estadísticamente significativas entre distintas variables de la muestra	114

TABLAS

<u>Título de la tabla</u>	<u>Página</u>
Tabla 1. Manifestaciones clínicas en el SWH	19
Tabla 2. Ítems del Desarrollo psicomotor recogidos en cada uno de los pacientes	48
Tabla 3. Descripción de la muestra. Variables cuantitativas	56
Tabla 4. Descripción de la muestra. Variables cualitativas.	57
Tabla 5. Ítems del desarrollo psicomotor conseguidos para cada paciente de la muestra	64
Tabla 6. Principales manifestaciones clínicas recogidas en la muestra de pacientes con SWH en España	66
Tabla 7. Características de la epilepsia en los pacientes con SWH en España y epilepsia	68
Tabla 8. FAES empleados para el tratamiento de la epilepsia en los pacientes de la muestra.	71
Tabla 9. Principales hallazgos en los registros electroencefalográficos de 23 pacientes con SWH.	77
Tabla 10. Actividad patológica identificada en el total de EEGs analizados en la muestra	82
Tabla 11. Reordenamientos genómicos encontrados en la cohorte Española de pacientes con SWH.	84
Tabla 12. Características de pacientes de la muestra en agrupados en función del tamaño de la deleción.	86
Tabla 13. Grado de control de crisis en relación a distintas variables independientes	91
Tabla 14. Relación entre tipo de crisis epiléptica de tipo parcial y grado de control de crisis	92
Tabla 15. Grado de retraso psicomotor en relación con en número de estatus epilépticos presentado	93
Tabla 16. Grado de retraso psicomotor y crisis sólo en contexto febril	94
Tabla 17. Grado de retraso psicomotor en función del tamaño de la deleción (valor numérico).	95
Tabla 18. Grado de retraso psicomotor en función del tamaño de la deleción (variable cualitativa ordinal),	96
Tabla 19. Grado de retraso psicomotor en función del número de FAES empleados para el control de crisis epilépticas	97
Tabla 20. Grado de retraso psicomotor y la edad de debut de la epilepsia	98
Tabla 21. Desarrollo Psicomotor en pacientes con SWH. Comparativa de cuatro muestras	101
Tabla 22. Edad de debut de la epilepsia en pacientes con SWH. Comparación de dos muestras	109

ADENDUM

<u>Título del Adendum</u>	<u>Página</u>
Adendum 1. Modelo de carta de información a los padres	137
Adendum 2. Modelo de Consentimiento Informado (CI)	138
Adendum 3. Cuestionario para padres. Cuestionario para recogida de información sociodemográfica y clínica general	139
Adendum 4. Cuestionario para padres. Cuestionario para recogida de información sobre epilepsia y grado de desarrollo psicomotor, página 1/3	140
Adendum 4. Cuestionario para padres. Cuestionario para recogida de información sobre epilepsia y grado de desarrollo psicomotor, página 2/3	141
Adendum 4. Cuestionario para padres. Cuestionario para recogida de información sobre epilepsia y grado de desarrollo psicomotor, página 3/3	142
Adendum 5. Comunicaciones orales y publicación hasta la fecha, en estrecha relación con el presente trabajo.	143

9. ADENDUMM

- **Adendum 1. Modelo de carta de información a los padres**
- **Adendum 2. Modelo de Consentimiento Informado (CI)**
- **Adendum 3. Cuestionario para padres. Cuestionario para recogida de información sociodemográfica y clínica general**
- **Adendum 4. Cuestionario para padres. Cuestionario para recogida de información sobre epilepsia y grado de desarrollo psicomotor, página 1/3**
- **Adendum 4. Cuestionario para padres. Cuestionario para recogida de información sobre epilepsia y grado de desarrollo psicomotor, página 2/3**
- **Adendum 4. Cuestionario para padres. Cuestionario para recogida de información sobre epilepsia y grado de desarrollo psicomotor, página 3/3**
- **Adendum 5. Comunicaciones orales y publicación hasta la fecha, en estrecha relación con el presente trabajo.**

9. ADENDUM

Adendum 1. Modelo de carta de información a los padres. Carta remitida a cada una de las familias de la AESWH sobre los objetivos del trabajo, solicitando su colaboración

Madrid, 6 de Agosto del 2014

Estimado padre/madre/tutor:

De nuevo me pongo en contacto con usted, a través de la ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN para pedirle su colaboración

Si lleva algún tiempo en la Asociación, posiblemente ya me conozca, mi nombre es Raquel Blanco, soy Pediatra especializada en Neuropediatría y desde hace un par de años colaboro con la AESWH. El pasado año, gracias a la inestimable ayuda de padres y Asociación, publicamos el trabajo más amplio en lengua hispana sobre Síndrome de Wolf-Hirschhorn.

Ahora mi objetivo es estudiar a fondo la epilepsia en el Síndrome, ya que su difícil control en los primeros años de vida parece que podría condicionar el desarrollo psicomotor del niño. Si tu hijo no tiene convulsiones/epilepsia, todavía resulta más importante estudiarlo, ya que se están buscando los genes responsables de las crisis en los niños con SWH. Todo esto parece algo complicado, pero se lo iré explicando en próximas reuniones con la Asociación. El trabajo sobre el SWH es el objeto de mi tesis doctoral, por lo que no dude en que me tomaré muy en serio toda la información que me faciliten.

En las siguientes reuniones o a través de la web de la Asociación intentaré explicar con detalle los resultados que vamos obteniendo, ya que ahora no quiero robarle más tiempo.

Lo que le pido es que colabore conmigo y con la Asociación para conseguir conocer más y mejor el síndrome que presenta su hijo. Esto se traducirá en una mejora en la calidad de vida de su hijo y será parte de la base de investigación de futuras dianas terapéuticas. Ya sabe que los pequeños avances científicos se logran gracias a los esfuerzos de muchos (científicos, médicos, pacientes y padres en éste caso)

La Asociación adjuntará a ésta carta uno o dos cuestionarios elaborados por mí, junto una hoja de consentimiento informado para emplear la información que me envíen con fines exclusivamente científicos. Si usted ya participó en la primera fase del trabajo el año pasado, posiblemente ya enviara el consentimiento y el formulario general, por lo que sólo tendría que reenviar el cuestionario sobre epilepsia (vía mail, según las instrucciones dadas en el propio cuestionario)

Además de esto, le pediríamos que nos remitieran todos los **informes** médicos que hablaran sobre las convulsiones del niño (ingresos, informes de neuropediatría,,,) sobre todo informes de ELECTROENCEFALOGRAMAS que le hayan realizado al niño.

Muchas gracias por su tiempo y atención, reciba un afectuoso saludo,

Dra. Blanco Lago

Neuropediatra

Adendum 2. Modelo de Consentimiento Informado (CI). CI por escrito para padres o tutores legales de los menores.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo don/doña con DNI número.....
como madre/padre/tutor legal de
autorizo que los datos referentes a la historia clínica de mi hijo/a sean empleados con
fines exclusivamente científicos por doña Raquel Blanco Lago (médico Pediatra-
Neuropediatra)

Y para que así conste, firmo en a de del 2012

Firma padre/madre/tutor

Firma médico

Adendum 3. Cuestionario para padres. Cuestionario para recogida de información sociodemográfica y clínica general. Este cuestionario fue cumplimentado por los los padres de los pacientes, cada uno en su domicilio. La información aquí recogida se contrastó con los datos de informes médicos facilitados por las familias y mediante comunicación vía email con algunos de los Neuropediatras de cada paciente.

Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Cuestionario para padres.

1. ¿A qué edad fue su hijo diagnosticado definitivamente de Sd. de Wolf-Hirschhorn (SWH)?
2. ¿A qué edad algún médico les dijo por primera vez que podría haber algún problema en el desarrollo de su hijo?
3. ¿Había notado usted algo en el desarrollo de su hijo que no le parecía normal antes de que de lo comunicaran los médicos? (sólo contestar SI/NO)
4. Señale en la casilla correspondiente (con una X) los problemas que tiene o ha tenido su pequeño hasta la fecha

Problemas de corazón	
Problemas respiratorios	
Problemas para crecer (sólo marcar si ha precisado suplementos alimentarios y/o sonda nasogástrica)	
Mi hijo es portador de gastrostomía	
Problemas en los oídos /garganta frecuentes	
Problemas <u>endocrinocrinológicos</u> (tiroides..)	
Problemas con la vista	
Problemas <u>nefrourológicos</u> (con el riñón o los genitales, <u>incluidos hipospadias..etc</u>)	
Epilepsia	

5. Si su hijo se ha tenido que operar, indique el número de operaciones a las que se ha sometido
6. Califique del 1 al 10 el trato recibido por los médicos que han atendido a su hijo:
7. ¿Su hijo camina sin ayudas en el momento actual?
8. ¿Alguno de las personas de la unidad familiar ha tenido que dejar su trabajo para cuidar del pequeño? (sólo contestar SI/NO)
9. Califique del 1 al 10 la información que le han aportado los médicos que tratan a su hijo
10. ¿Quién le ha informado mejor sobre la naturaleza del síndrome? (el neuropediatra, el genetista, el otorrino, el cardiólogo, su pediatra de atención primaria...)
11. ¿Su hijo tiene hecha una Resonancia Magnética cerebral?. (SI/NO). Si la respuesta es SI, ¿Esa Resonancia muestra alguna alteración? (SI/NO, y si es posible, describir la alteración)
12. ¿Podría decimos el tamaño de perímetro craneal (PC) que tuvo su niño al nacimiento? (suele venir reflejado en la cartilla de salud o en algún informe del primer mes de vida, como PC=... cm):
13. Observaciones/otros comentarios

Adendum 4. Cuestionario para padres. Cuestionario para recogida de información sobre epilepsia y grado de desarrollo psicomotor, página 1/3. Este cuestionario fue cumplimentado por los los padres de los pacientes, cada uno en su domicilio. La información aquí recogida se contrastó con los datos de informes médicos facilitados por las familias y mediante comunicación vía email con algunos de los Neuropediatras de cada paciente.

ESTUDIO SOBRE LA EPILEPSIA EN EL SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN (SWH) HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE CUIDADOR PRINCIPAL	
<p>DATOS SOBRE EL NIÑO</p> <p>Nombre:</p> <p>Fecha Nacimiento:</p> <p>Datos de contacto de la familia (opcional, correo electrónico , teléfono)</p> <p><u>Instrucciones para rellenar el formulario:</u> Puede rellenarlo directamente desde su ordenador, escribiendo donde corresponda o, en las cuestiones de SI o NO, marcando con negrita, con color o subrayado la opción correcta en su caso (o borrando la opción no válida, como prefiera)</p> <p>También puede imprimir la hoja, rellenarla a mano y enviarla por correo electrónico, como documento escaneado</p> <p>REMITIR EL FORMULARIO VIA MAIL:</p>	
¿Su hijo ha sufrido alguna crisis epiléptica (convulsiva o no convulsiva) ?	Si No (si la respuesta es "no", señálelo y envíe de todos modos el formulario)
¿A qué edad tuvo su hijo su primera convulsión?
Las crisis en los niños con SWH suelen estar relacionadas con procesos febriles, es así en el caso de su hijo? SI NO	
¿Ha tenido el niño crisis epilépticas sin tener fiebre? SI NO	
<p>¿Ha tenido el niño alguna vez un ESTATUS EPILÉPTICO? SI NO</p> <p>En caso de respuesta afirmativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuántos Estatus ha tenido?: — • ¿Ha tenido que ingresar en Cuidados Intensivos por el Estatus?: si no 	<p>Nota informativa para padres: un estatus epiléptico es una crisis epiléptica que dura más de 20 minutos. Al igual que las crisis epilépticas, pueden ser de dos tipos:</p> <p>A: estatus convulsivo (el más común, el niño presenta "sacudidas" o se pone muy "rígido")</p> <p>B: estatus no convulsivo (es menos común, pero se da bastante en niños con Wolf. , es un episodio de Ausencia que dura más de 20 minutos. El niño está como "ido", pero no hace movimientos de sacudidas de las extremidades. Puede no obstante hacer parpadeos rápidos, movimientos de chupeteo..)</p>
<p>TIPOS de crisis que ha presentado o presenta el niño.</p> <p>Por favor, señale que tipo de crisis cree</p>	<p>1. Crisis tónico-clónica generalizada (inicialmente se pone rígido y luego aparecen movimientos rítmicos, tipo sacudida, en brazos y piernas)</p>

Adendum 4. Cuestionario para padres. Cuestionario para recogida de información sobre epilepsia y grado de desarrollo psicomotor, página 2/3. Este cuestionario fue cumplimentado por los los padres de los pacientes, cada uno en su domicilio. La información aquí recogida se contrastó con los datos de informes médicos facilitados por las familias y mediante comunicación vía email con algunos de los Neuropediatras de cada paciente.

<p>que presenta el niño. Puede hacerlo subrayándola o, si está rellorando el formulario desde su ordenador, simplemente marcándola en negrita</p>	<ol style="list-style-type: none"> 2. Crisis <u>mioclónica</u>/clónica generalizada (<u>idem</u> que la previa pero sin una fase de rigidez marcada al inicio del cuadro) 3. Crisis parciales (sólo se mueve una parte del cuerpo, una pierna.. o un brazo... en forma de sacudidas rítmicas. NO tiene por qué perder el conocimiento) 4. Crisis generalizadas tónicas (episodios en los que el niño se pone muy rígido, sin sacudidas) 5. Crisis de Ausencia <u>atópica</u> (son difíciles de detectar, el niño se queda con la mirada perdida, no responde a tu llamada, suele hacer movimientos de chupeteo, o de parpadeo rápido...) 6. Otros tipos de crisis (describala con sus palabras, si existen):
<p>FÁRMACOS QUE HA TOMADO EL NIÑO PARA LAS CRISIS EPILÉPTICAS:</p> <p>Por favor, rodee, subraye o marque en negrita los fármacos que ha tomado o toma su hijo. Escribo en la columna de al lado los que se usan más a menudo en epilepsia infantil. Entre paréntesis aparece el nombre comercial, por si le resulta más familiar</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Ácido Valproico</u> (Depakine*) 2. <u>Levetiracetam</u> (Keppra*) 3. <u>Clobazam</u>, <u>clonacepam</u> (Noiafren*, Rivotril*) 4. <u>Zonisamida</u> (Zonegran*) 5. <u>Topiramato</u> (Topamax*) 6. <u>Rufinamida</u> (Innovelon*) 7. <u>Oxcarbacepina</u> (Trileptal*, epilexter*) 8. Fenobarbital (Luminal*) 9. <u>Lacosamida</u> (Vimpat*) 10. Corticoides 11. Dieta <u>cetógena</u> <p>Otros fármacos (no <u>incluidos</u> en el listado de arriba) que toma o ha tomado el niño para las crisis:</p>
<p>¿Cuántos fármacos a la vez ha llegado a tomar el niño para la epilepsia?</p>	

Adendum 4. Cuestionario para padres. Cuestionario para recogida de información sobre epilepsia y grado de desarrollo psicomotor, página 3/3. Este cuestionario fue cumplimentado por los los padres de los pacientes, cada uno en su domicilio. La información aquí recogida se contrastó con los datos de informes médicos facilitados por las familias y mediante comunicación vía email con algunos de los Neuropediatras de cada paciente.

¿Toma fármacos para la epilepsia en éste momento ?	Si no
Si la respuesta es sí, escriba CUÁLES TOMA:	
CONTROL DE CRISIS: SEÑALE CUÁNTO TIEMPO LLEVA EL NIÑO SIN CONVULSIONES O AUSENCIAS. (Rodee, subraye o marque en negrita..)	<ol style="list-style-type: none"> 1. El niño tiene crisis muy a menudo, ha tenido la última hace menos de un mes 2. El niño tiene bastantes crisis, ha tenido la última hace menos de tres meses 3. El niño lleva 6 meses sin crisis 4. El niño lleva un año sin crisis 5. El niño lleva dos años o más sin crisis Comentarios:
ESTADO DE DESARROLLO ACTUAL DEL NIÑO: Indique SI o NO sobre las siguientes cuestiones sobre el estado actual de su hijo.	
El niño sostiene la cabeza: SI NO El niño es capaz de mantenerse sentado: SI NO El niño es capaz de sentarse él sólo, sin ayuda: SI NO El niño es capaz de caminar con ayuda: SI NO El niño es capaz de caminar sin ningún tipo de ayuda: SI NO El niño es capaz de comer sin ayuda: SI NO El niño usa pañal: SI NO El niño interacciona con su entorno, sonríe y se interesa por lo que sucede: SI NO El niño se comunica por gestos y pictogramas: SI NO El niño dice algunas palabras sueltas: SI NO El niño habla con frases cortas, pero comprensibles: SI NO	
Por favor, recuerde remitir todos los informes médicos de los que disponga al correo electrónico indicado. Si no le resulta posible, póngase en contacto con la Asociación, para poder recopilar todos los datos. Identifique al niño con iniciales de nombre y apellidos Resultan de especial interés los que traten sobre las epilepsia, los ingresos por crisis y todos en los que aparezcan los resultados de los ELECTROENCEFALOGRAMAS (EEG)	
3	

Adendum 5. Comunicaciones orales y publicación hasta la fecha, en estrecha relación con el presente trabajo.

Comunicaciones orales a Congresos Nacionales como primer autor:

“Epilepsia en el Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Nuevos genes candidatos (PIGG, CPLX1, CTBP1) y correlación genética-clínica”. En el II Congreso de la Sociedad Española de Epilepsia. 15-17 Octubre. Madrid.

“Características de la epilepsia en el síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) y su relación con el nivel de desarrollo psicomotor. Casuística de 40 pacientes pediátricos”. En la XXXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica. 21-23 Mayo 2015. Logroño

“Estatus epiléptico. Características y resultados de tratamiento empleado en 50 casos infantiles. Estudio Multicéntrico”. En el IX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica. 11-14 Junio 2014. Palma de Mallorca

“Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Serie de 18 pacientes. Características y visión de los familiares. En la XXXVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica. Mayo 2012. Santander.

Publicación. Artículo Original.

Blanco-Lago R, Málaga I, García-Peñas JJ, García-Ron A. Wolf-Hirschhorn syndrome. A series of 27 patients: their epidemiological and clinical characteristics. The current situation of the patients and the opinions of their caregivers regarding the diagnostic process. Rev Neurol. 2013 Jul 16;57(2):49-56. Spanish. PubMed PMID: 23836334.

Raquel Blanco Lago |
En Oviedo, a 15 de Diciembre del 2015